

**ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XXXVII
2007
SUPPLEMENT 3**

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

Tomasz Jastrzębski

**BIOPSJA WĘZŁA WARTOWNICZEGO
W RAKU PIERSI**

**Krytyczna ocena i opracowanie algorytmu postępowania
dla bezpiecznego wprowadzenia metody do celów klinicznych**

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN BREAST CANCER

Rozprawa habilitacyjna

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej
Akademia Medyczna w Gdańsku
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Kopacz

Gdańsk, 2007

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji wydawnictw Akademii Medycznej w Gdańsku

REDAKTOR NACZELNY
PRESIDENT OF THE EDITORIAL BOARD
prof. dr Marek Grzybiak

KOMITET REDAKCYJNY
EDITORIAL BOARD
Z-ca redaktora naczelnego – prof. Marek Latoszek
Sekretarz redakcji – dr Włodzimierz Kuta,
prof. dr Andrzej Hellmann, prof. dr Józef Jordan,
prof. nadzw. AMG mg Józefa de Laval
prof. dr Jerzy Łukasiak, prof. dr Zbigniew Machaliński,
prof. dr Stefan Raszeja

ADRES REDAKCJI
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE
Annales Academiae Medicae Gedanensis
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk, Poland
e-mail: annales@amg.gda.pl

Artykuły opublikowane w Annales AMG
są zamieszczane w bazie EMBASE
Articles Published In Annales AMG are covered
by Excerpta Medica database (EMBASE)

PL ISSN 0303-4135

Akademia Medyczna w Gdańsku

Spis treści

WSTĘP	7
WĘZŁ WARTOWNICZY – ASPEKT HISTORYCZNY	17
CELE PRACY	19
MATERIAŁ	20
ETAP I	22
<i>OCENA METODY OZNACZANIA WW POD KĄTEM PRZYDATNOŚCI I WIARYGODNOŚCI KLINICZNEJ, BEZPIECZEŃSTWA DLA CHOREGO I PERSONELU. WYBÓR METODY DO DAJSZEJ OCENY.</i>	22
ETAP II	25
<i>CZĘŚĆ IIA OCENA WPŁYWU WIELKOŚCI NOŚNIKA I CZYNNIKA CZASU W OPTYMALNEJ OCENIE WW.</i>	25
<i>CZĘŚĆ IIB</i>	26
ETAP III	29
<i>OCENA WPŁYWU CZYNNIKÓW KLINICZNYCH I ROKOWNICZYCH NA WYSTĘPOWANIE PRZERZUTÓW DO WW</i>	29
ETAP IV	32
<i>OCENA BIOPSJI ODCISKOWEJ JAKO ŚRÓDOOPERACYJNEJ DIAGNOSTYKI PRZERZUTÓW DO WW I JEJ PRZYDATNOŚĆ W PODEJMOWANIU DECYZJI O ODSZĄPIENIU OD WYKONANIA LIMFADENEKTOMII.</i>	32
ETAP V	33
<i>OPRACOWANIE ALGORYTMU POSTĘPOWANIA DLA BEZPIECZNEGO WDROŻENIA METODY OZNACZANIA WĘZŁA WARTOWNICZEGO W RAKU PIERSI W OŚRODKACH ONKOLOGICZNYCH NA PODSTAWIE WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH ORAZ DANYCH Z PIŚMIENICTWA</i>	33
METODOLOGIA PROWADZENIA BADANIA	34
ETAPY PROWADZENIA PRACY	34
TECHNIKA IDENTYFIKACJI WĘZŁA WARTOWNICZEGO	37
METODY STATYSTYCZNE	46
WYNIKI	48
ETAP I	48
ETAP IIA	63
ETAP IIB	64
ETAP III	70
ETAP IV	74
WNIOSKI UZYSKANE Z WYNIKÓW POSZCZEGÓLNYCH ETAPÓW	78
ETAP I	78
ETAP II	79
ETAP III	79
ETAP IV	80
DYSKUSJA	81
WNIOSKI	112
STRESZCZENIE	114

SUMMARY	120
SPIS TABEL	127
SPIS FOTOGRAFII	132
SPIS RYCIN	135
SPIS ZAŁĄCZNIKÓW	137
PIŚMIENNICTWO	138
WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE	157

WSTĘP

Ocena węzła wartowniczego (WW), pierwszego węzła na drodze naczyń chłonnych biegnących od guza w stronę regionalnego układu chłonnego, jest tematem, którym zainteresowanie na całym świecie jest ogromne. Świadczy o tym choćby liczba publikacji dostępna w bazie PubMed. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>). Wpisanie wyrazu „sentinel” w wyszukiwarce bazy skutkuje podaniem informacji o prawie 9 tysięcy zindeksowanych w tej bazie prac dotyczących tego zagadnienia. Świadczy to z jednej strony o zainteresowaniu zagadnieniem zaś z drugiej o liczbie problemów z nim związanych.

Ilość zindeksowanych w PubMed prac dotyczących oceny WW w raku piersi wynosi ponad 2,5 tys. Pomimo większej ilości opublikowanych prac dotyczących tej metody w tym typie nowotworu aniżeli w czerniaku (PubMed: około 1500 prac), zastosowanie oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych w raku piersi jako jedynego sposobu diagnostyki jest ograniczone do relatywnie niewielkiej ilości ośrodków onkologicznych na świecie. Ma to związek z wieloma problemami dotyczącymi zarówno techniki badania jak i samej oceny węzła co jest jedną z przyczyn, dla których metoda ta nie znajduje wciąż szerokiego zastosowania poza ośrodkami klinicznymi [129]. Pomimo tego już w 2001 roku ustalono Konsens dotyczący wprowadzenia tej metody diagnostycznej [182, 183], zaś obowiązująca klasyfikacja oceny stopnia zaawansowania raka piersi uwzględnia jej zastosowanie (Zał. 1). Ma to związek z zastosowaniem nowych technik diagnostycznych, w tym molekularnych, których zastosowanie było możliwe po wyodrębnieniu reprezentatywnego dla całego grupy węzłów jednego lub kilku węzłów wartowniczych. Drugim powodem zmian w klasyfikacji TNM było coraz częstsze zastosowanie oznaczenia WW jako procedury standardowej w wielu ośrodkach klinicznych [192]. W zakresie oceny węzłów chłonnych (cecha N) stopień N1 oznacza istnienie przerzutów w ruchomych węzłach regionalnych pachy po stronie guza. Cecha N2b oznacza istnienie przerzutów w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy jednoczesnym braku przerzutów do węzłów chłonnych pachy. Gdy te istnieją, ocena kliniczna opisywana jest jako cecha N3b. Stopień zaawansowania N3 oznaczany jest gdy istnieją przerzuty do węzłów podobojczykowych po tej samej stronie co guz piersi lub kliniczne wykazano zmiany w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych i jednocześnie węzłach pachowych lub też przerzuty raka do węzła chłonnego okolicy nadobojczykowej z jednoczesnym zajęciem węzłów piersiowych wewnętrznych lub pachowych. Ze względu na brak standardu usuwania elektywnego węzłów piersiowych wewnętrznych oraz nad- i podobojczykowych zastosowanie opisanej klasyfikacji nie jest możliwe bez wprowadzenia procedury oznaczania węzła wartowniczego.

Innym, nowym kryterium oceny zmian przerzutowych w węzłach chłonnych jest wprowadzenie i w tym zakresie nowej klasyfikacji. Na podstawie badań immunohistochemicznych i molekularnych rozszerzono zakres informacji o istnieniu zmian przerzutowych w węźle o istnienie mikroprzerzutów (poniżej 2 mm średnicy), czę-

sto możliwych do wykrycia jedynie za pomocą dodatkowych badań immunohistochemicznych. I znowuż ocena ta nie jest możliwa bez oznaczenia i dokładnego badania (skrawki tkanki co 50 μm) węzła wartowniczego [192].

Zagadnienie oceny WW można rozważać w dwojakim aspekcie. Pierwszym jest zastosowanie jego oznaczania jako elementu rutynowego postępowania diagnostycznego, bez zmiany postępowania w zakresie leczenia chirurgicznego. Ocena węzła wartowniczego jest wówczas sposobem precyzyjnego badania wybranego węzła lub grupy węzłów, dokładniejszego aniżeli rutynowe badanie histopatologiczne [12]. Rozwinięciem tej koncepcji jest zastosowanie oznaczania tego węzła chłonnego jako jedyne postępowania diagnostycznego z następowym odstąpieniem od wykonania pełnej limfadenektomii w przypadku braku stwierdzenia w nim obecności przerzutów.

Pod względem terapeutycznym jest to postępowanie równie rewolucyjne, jeśli nie bardziej, aniżeli odstąpienie od zabiegów mastektomii na rzecz leczenia oszczędzającego piersi, gdyż zmienia koncepcję rozległości zabiegu o całkowicie nowy element – leczenie oszczędzające regionalny układ chłonny (*LCT – Lymphnodes Conserving Treatment*).

Liczne badania prowadzone nad możliwością zastosowania oceny WW w raku piersi różnią się między sobą nie tylko odsetkiem zidentyfikowanych węzłów ale także, co niewątpliwie ma wpływ na uzyskiwane wyniki, miejscem podania znacznika, jego objętością, ilością ostrzykniętych miejsc, rodzajem i wielkością cząsteczek nośnika, zastosowaną techniką, czasem od podania radioizotopu do identyfikacji węzłów, oznaczeniem miejsca gromadzenia znacznika, doświadczeniem zespołu, sposobem oceny śródoperacyjnej, sposobem oceny histopatologicznej... Uznając, dla uproszczenia i wykazania skali problemu, że każdy z wyżej wymienionych czynników ma tylko jedną alternatywę, daje to ponad 2 tysiące możliwych kombinacji procesu oznaczania węzła wartowniczego. Opracowanie konsensusu, który zostałby przyjęty jako postępowanie rutynowe, wymaga szczegółowej analizy tematu, której jednak nie sposób dokonać bez oparcia o wyniki własnych doświadczeń jako podstawy do dalszego opracowania metodologii. Oznacza to, że uzyskane wyniki badań własnych muszą być krytycznie analizowane pod kątem wyboru najbardziej wiarygodnych opcji, które z kolei powinny być podstawą analizy następnych problemów tak technicznych jak i klinicznych.

Jednym z podstawowych elementów tego problemu jest zrozumienie różnic w budowie anatomicznej i funkcjonowaniu regionalnego układu chłonnego. Ocena kierunku spływu chłonki z obszaru piersi jest przedmiotem szerokiego zainteresowania od czasu wprowadzenia metody oznaczania węzła wartowniczego. Wiele zagadnień dotyczących anatomii, fizjologii i patofizjologii nie jest do końca poznanych. Istnieje wiele technik oznaczania WW różniących się między sobą zarówno obszarem podania (śródmięszowo, przyguzowo, śródskórnio, podskórnio nad guzem, w obszarze kwadrantu gdzie guz jest umiejscowiony lub przyotoczkowo, a także doguzowo) jak i objętością podanego znacznika, który przechodzi do układu naczyń limfatycznych. Opisana przez Estourgie zależność umiejscowienia guza

i kierunku spływu chłonki [56] jest nie do końca przekonywająca w świetle doniesień innych autorów [237]. Anatomia układu chłonnego piersi została dokładnie opisana w pracy Tanis i wsp. [200]. Przetawiono poniżej zasadnicze informacje dotyczące tego zagadnienia mające wpływ na problemy i wyniki badań klinicznych oceny węzła chłonnego wartowniczego.

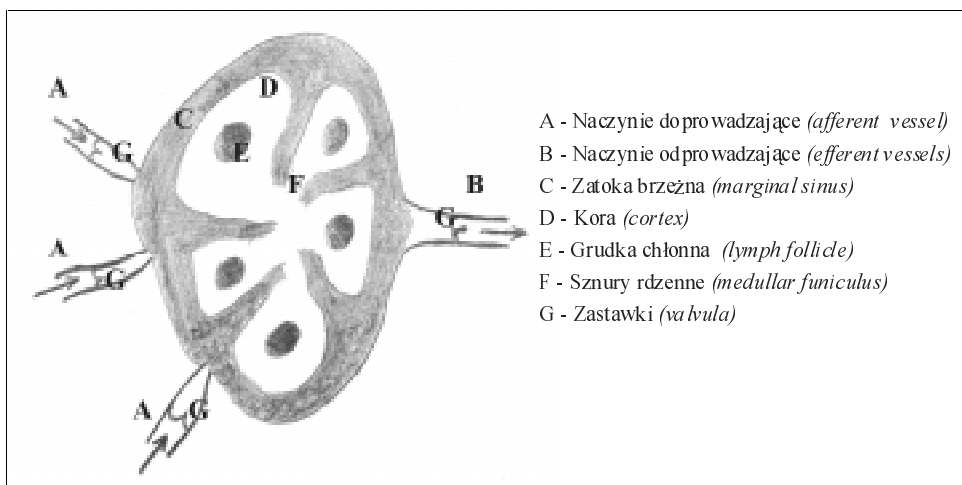
Chłonka z obszaru piersi może spływać do różnych obszarów, w obrębie których znajdują się węzły chłonne. Głównym kierunkiem spływu jest obszar dołu pachowego, ale spływ może odbywać się także w kierunku do węzłów chłonnych przyrostkowych (węzły piersiowe wewnętrzne), nad- i podobojczykowych. Badania kliniczne Estourgie [56] wykazały procentowo kierunek spływu chłonki w stronę różnych grup regionalnych węzłów chłonnych dla umiejscowień guza w różnych kwadrantach piersi. Naczynia limfatyczne łączą się stopniowo w coraz większe aż uchodzą do węzłów chłonnych. Naczynia zbiorcze doprowadzają chłonek do zatoki brzeżnej węzła a następnie do zatok rdzeniowych umiejscowionych pomiędzy ośrodkami namnażania limfocytów. Układ kanałów wewnątrz węzła chłonnego uchodzi następnie do naczynia odprowadzającego, które wychodzi we wnęce węzła wraz z naczyniem żylnym i tętniczym. Chłonka może także przedostawać się bezpośrednio z zatoki brzeżnej węzła do naczynia odprowadzającego [200]. Problemem, który nie jest do końca rozwiązany, a który może mieć wpływ na wyniki oceny węzła wartowniczego, jest sieć naczyń limfatycznych wewnątrzgruczołowych oraz tzw. spłotu okołootoczkowego. Badania prowadzone przez Kapteijn i wsp [100] nie wykazały aby naczynia chłonne drenujące okolicę guza przechodziły przez spłot podotoczkowy zanim dotrą do układu chłonnego pachy czemu przeczą wyniki uzyskane przez Zavagno i wsp., którzy wykazali z kolei ewidentny związek pomiędzy miejscem podania znacznika a przejściem przez naczynia spłotu podotoczkowego [237]. Dodatkowym problemem jest fakt uwidocznienia węzłów piersiowych wewnętrznych po podaniu radioznacznika przeguzowo lub doguzowo i brak ich uwidocznienia w większości przypadków po podaniu śródskórnym w okolicy nad guzem lub śródskórnym przyotoczkowo. Wyniki te świadczą z jednej strony o istnieniu dwóch różnych sieci naczyń limfatycznych (układ naczyń głęboki, mniej gęsty – wymaga podawania większej objętości znacznika oraz układ naczyń powierzchowny, gęstszy, umożliwiający podanie mniejszej objętości znacznika aniżeli w technice przeguzowej).

Anatomia węzła chłonnego (Ryc.1) przedstawia jego budowę wewnętrzną w sposób klasyczny. Naczynia doprowadzające (*vasa afferentia*) w dużej liczbie doprowadzają chłonek do węzła, który stanowi pewnego rodzaju „siatkę filtracyjną”. Naczynia odprowadzające (*vasa efferentia*) wychodzą z węzła w obrębie jego wnęki. Ten prosty układ anatomiczny (Ryc.2-A) nie jest jednak prawdziwy w wielu sytuacjach klinicznych. Naczynia limfatyczne mogą przebiegać także podtorebkowo, nie uchodząc do węzła i kierując się do następnego w kolejności (Ryc.2-B) lub go omijać (Ryc.2-C). Także sam fakt istnienia obecności przerzutów raka w węzle chłonnym nie pozwala na jednoznaczną ocenę, czy jest to jedyny zajęty węzeł czy też przerzuty są obecne także w innych węzłach układu regionalnego (Ryc.3). Wreszcie fakt istnienia naczyń limfatycznych, które prowadzą do węzłów chłonnych dalszych

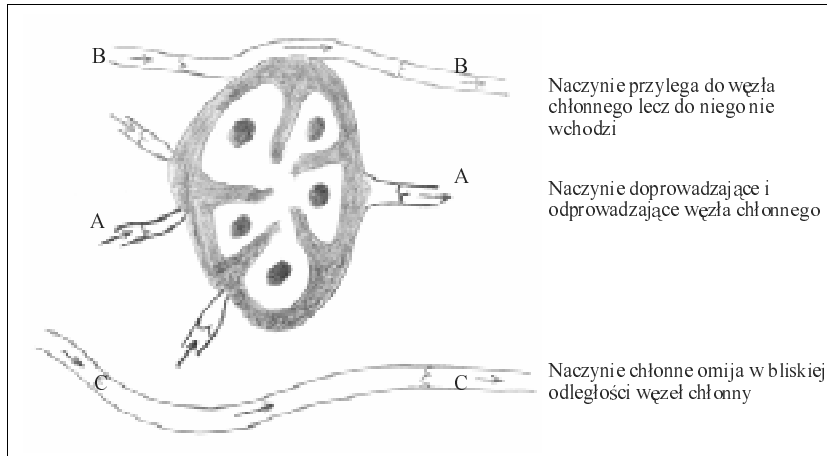
aniżeli przyjęte powszechnie tzw pierwsze grupy węzłowe może stanowić problem w ocenie węzła wartowniczego (Ryc.4). Węzeł wartowniczy może być jedynym węzłem zawierającym przerzuty, gdyż jako pierwszy leży na przebiegu naczynia chłonnego (Sytuacja anatomiczna A), mogą być więcej aniżeli jeden węzeł co wynika z więcej aniżeli jednego naczynia limfatycznego biegnącego od guza (Sytuacja anatomiczna B) lub może być umiejscowiony w dalszych „piętrach” układu węzłów chłonnych co wynika z przebiegu naczyń chłonnych (Sytuacja kliniczna C). Biorąc pod uwagę możliwości przedstawione na Ryc. 3 ocena umiejscowienia węzła wartowniczego może być technicznie trudna. Szczególny problem kliniczny występuje w przypadku zajęcia węzła „wartowniczego” przez przerzut raka i zmiany kierunku przepływu chłonki w kierunku innych węzłów wymuszoną różnicą gradientu ciśnień w naczyniach chłonnych. (Ryc 5). Powoduje to sytuację błędnej oceny umiejscowienia WW i ma bezpośredni wpływ na niepowodzenie w jego oznaczeniu.

Ryc. 1 Budowa anatomiczna węzła chłonnego

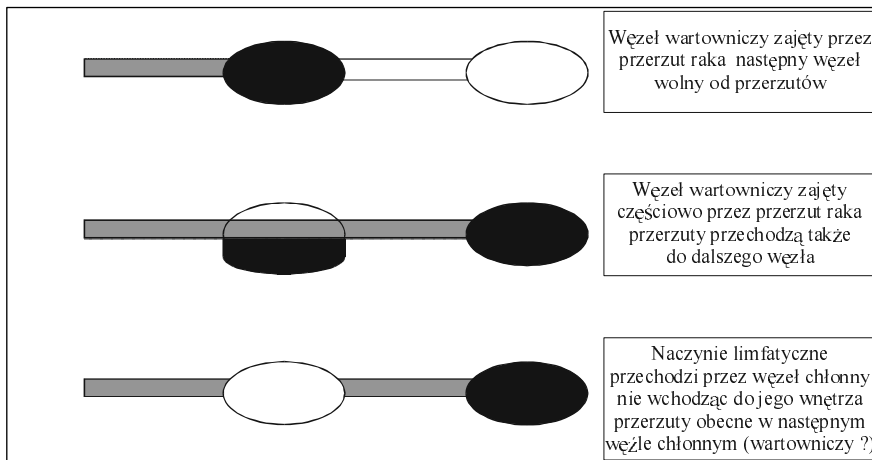
Fig. 1 The anatomical construction of lymph node



Ryc. 2 Przebieg naczyń limfatycznych w stosunku do węzła chłonnego
 Fig. 2 The course of lymphatic vessels with relation to lymph node



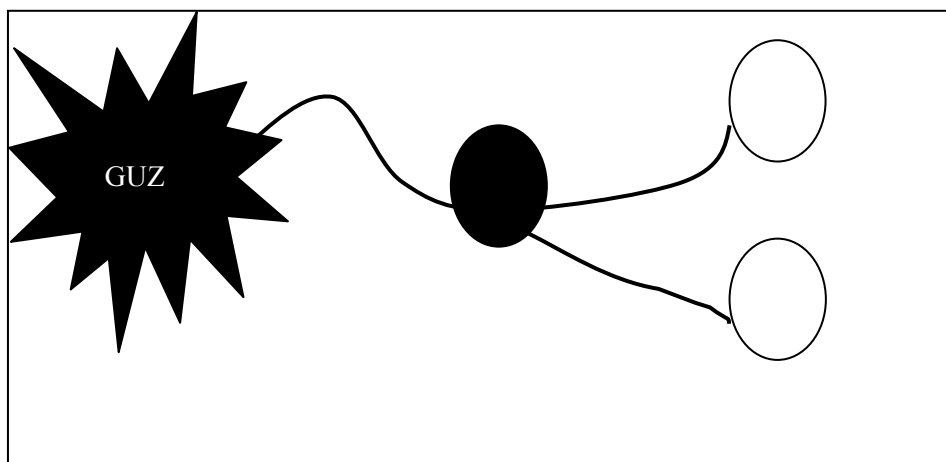
Ryc. 3 Wpływ zajęcia węzła chłonnego przez przerzuty na przepływ chłonki do innych węzłów
 Fig. 3 The influence of lymph node metastases on lymph drainage to the next lymph nodes



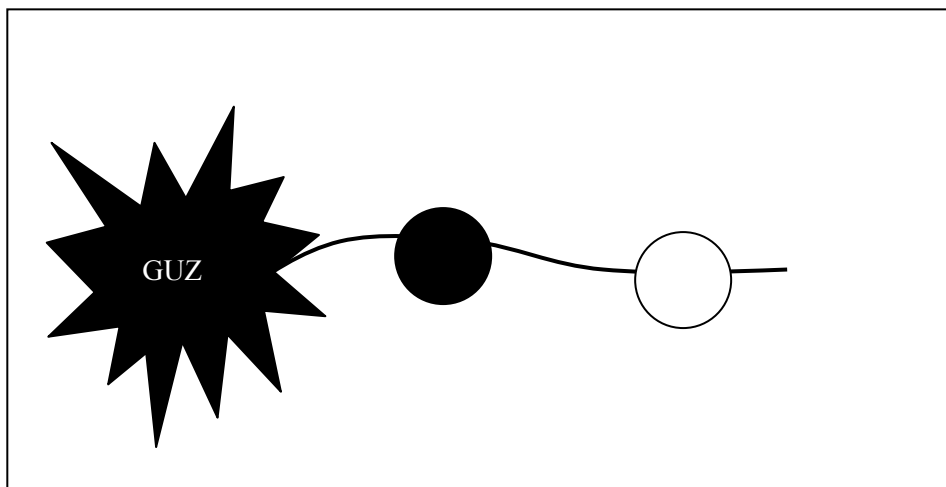
Ryc. 4 Węzeł wartowniczy – pierwszy węzeł na drodze naczyń chłonnych biegnących od guza do regionalnego układu chłonnego

Fig. 4 Sentinel node – the first node on the way of lymph vessel from the tumour to regional lymph basin

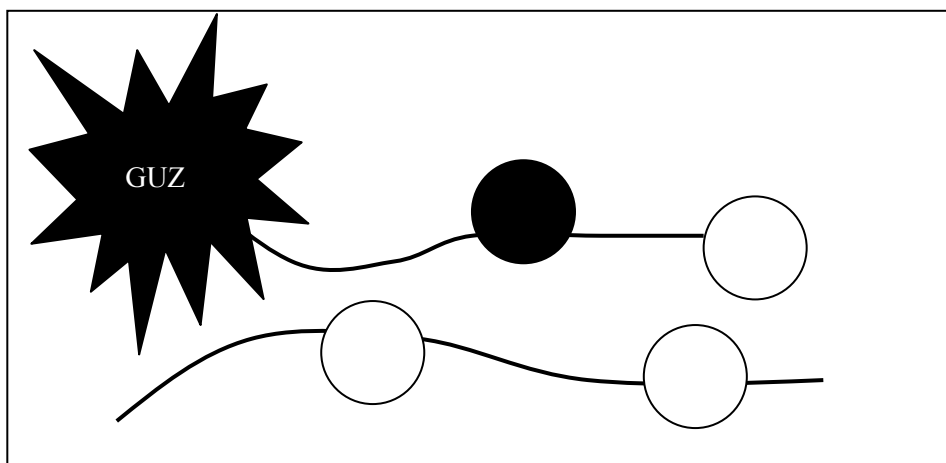
Sytuacja anatomiczna A (*Anatomical situation A*)



Sytuacja anatomiczna B (*Anatomical situation B*)

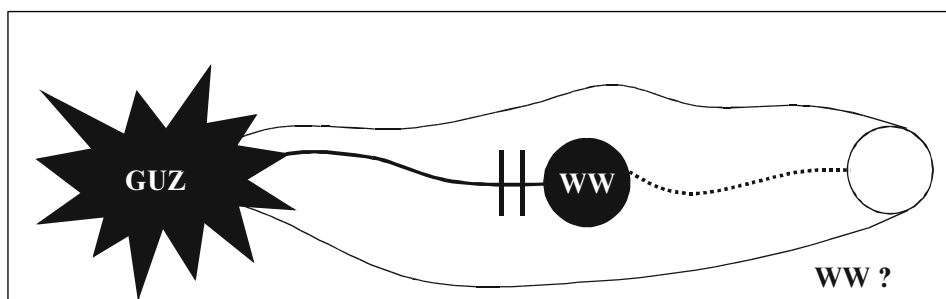


Sytuacja anatomiczna C (*Anatomical situation C*)



Ryc. 5 Odwrócenie kierunku przepływu chłonki w stronę innych grup węzłów chłonnych (tzw „fałszywy węzeł wartowniczy”)

Fig. 5 The reversal of the direction of lymph flow to other groups of lymph nodes (so-called “false sentinel node”)



Koncepcja oznaczania węzła wartowniczego jest ściśle związana z poglądami dotyczącymi roli węzłów chłonnych w naturalnym przebiegu choroby nowotworowej. Podstawowymi założeniami tych poglądów są trzy tezy [16]:

1. Istnieje droga chłonna pomiędzy miejscem występowania guza pierwotnego a węzłem chłonnym, do którego spływa chłonka z tej okolicy;
2. Komórki nowotworowe przemieszczające i drogą naczyń chłonnych są filtrowane i zatrzymywane w pierwszym węźle chłonnym na ich przebiegu;
3. Komórki nowotworowe zatrzymane w węźle chłonnym dzielą się i tworzą ognisko przerzutowe, które z czasem zajmuje cały węzeł wraz z naciekaniem jego torebki.

Założenie, że komórki nowotworowe na drodze naczyń limfatycznych biegnących od guza są zatrzymywane w pierwszym węźle chłonnym, jest podstawą metody oznaczania WW. Druga z wymienionych też ma ogromny wpływ na jej wiarygodność, gdyż z definicji wyklucza istnienie tzw. przerzutów skaczących (*skip metastases*). W badaniach prowadzonych przed okresem wprowadzenia oceny WW często stwierdzano występowanie przerzutów raka piersi w węzłach poza pięciem dolnym pachy (na poziomie piętra środkowego lub szczytu pachy, węzły pomiędzy mięśniami piersiowymi – tzw węzły Roterera) [25]. Badania węzła wartowniczego wykazały, że przerzuty skaczące nie występują lub, jeśli są stwierdzane, istnieje określona sytuacja anatomopatologiczna [188,224].

Według ogólnej definicji węzłem wartowniczym nazywamy pierwszy węzeł chłonny na drodze naczyń limfatycznych biegnących od guza (z określonego fragmentu tkanki gruczołowej piersi) w kierunku regionalnego układu chłonnego. Definicja ta wymaga jednak rozszerzenia w aspekcie różnych metod oznaczania WW [151]. Różnice w poszczególnych definicjach wynikają z obserwacji wielu chirurgów, którzy zauważyli, że równoczesne zastosowanie techniki barwnikowej i izotopowej prowadzi niekiedy do uwidocznienia różnych węzłów w obrębie tej samej grupy regionalnej [79]. Metody te wzajemnie się uzupełniają poprzez możliwość uwidocznienia wybarwionych naczyń i węzłów chłonnych (metoda barwnikowa) oraz identyfikację WW poprzez oznaczenie gromadzenia w nim radioznacznika (metoda izotopowa). W zależności od zastosowanej metody lub ich łączenia istnieją trzy podstawowe definicje węzła wartowniczego:

- Definicja I** (metoda barwnikowa) – węzeł wartowniczy to węzeł (lub węzły) zawierające podany przed zabiegiem barwnik
- Definicja II** (metoda izotopowa) - węzeł wartowniczy to węzeł (lub węzły) zawierające podany przed zabiegiem radioizotop i wykazujący większy poziom promieniowania gamma aniżeli pozostałe węzły i tkanki otaczające
- Definicja III** (metoda skojarzona barwnikowo-izotopowa) - węzeł wartowniczy to węzeł (lub węzły) zawierające podany przed zabiegiem barwnik lub węzeł (lub węzły) zawierające podany przed zabiegiem radioizotop i wykazujący większy poziom promieniowania gamma aniżeli pozostałe węzły i tkanki.

Niestety i te kryteria nie porządkują sytuacji oceny węzła wartowniczego. Istnieje wiele definicji oceny WW oznaczanego metodą izotopową. Według nich za węzeł wartowniczy uznaje się węzeł chłonny, w którym występuje 3-krotnie większe promieniowanie aniżeli promieniowanie tła [112], w którym występuje 2-krotnie większe promieniowanie aniżeli promieniowanie tła [55] lub każdy węzeł wykazujący aktywność izotopową większą ponad 10% niż promieniowanie pozostałych tkanek [62,147].

Wpływ na wyniki oznaczania węzłów wartowniczych, a co za tym idzie, liczba wyników fałszywie ujemnych, ma także doświadczenie chirurga i zespołu biorącego

udział w procesie ich badania (tzw krzywa uczenia – *learning curve*). Nie ma powszechnej zgodności w interpretacji tego zagadnienia. Istnieje duża rozbieżność odnośnie zarówno liczby zabiegów wykonanych przed podjęciem decyzji o wprowadzeniu oznaczania WW jako elementu diagnostyki stanu regionalnych węzłów chłonnych jak i samego procesu kształcenia. Dodatkowo istnieją różnice w opinii odnośnie kształcenia związane z zastosowaną metodologią badania [48, 77, 140, 182, 183, 193, 219].

Problemem związanym z procesem kształcenia w oznaczaniu WW jest zastosowanie limfoscyntygrafii jako elementu oceny izotopowej. Także w tym temacie istnieją rozbieżności odnośnie wskazań i korzyści związanych z wykorzystaniem tego badania, które, według jednych, może być pomijane lub nie trzeba kierować się jego wynikami, zaś według innych, jest uważane za zasadniczy element procesu wiarygodnego oznaczania WW [15, 48, 52, 139, 140, 192, 193].

Najważniejszym elementem metody oznaczania WW jest ocena, czy wycięcie jedynie węzłów wartowniczych, w przypadku braku stwierdzenia w nich obecności przerzutów, jest bezpiecznym sposobem postępowania dla chorej. W tym aspekcie ważne jest uzyskanie informacji z czynników rokowniczych związanych z samym guzem nowotworowym i określenie, czy istnieją, a jeśli tak, to jakie, czynniki mogące być wskazówkami istnienia przerzutów w innych węzłach chłonnych aniżeli węzeł wartownik. Ma to m.in. związek z sytuacjami klinicznymi przedstawionymi powyżej (Ryc.3 i Ryc. 5). Analiza takich czynników klinicznych i histopatologicznych jak wiek, gęstość tkanki gruczołowej, waga, wielkość guza w badaniu klinicznym i mammograficznym, umiejscowienie w poszczególnych kwadrantach piersi, typ histopatologiczny nowotworu, stopień złośliwości guza, naciekanie naczyń limfatycznych i stan receptorów hormonalnych może dać odpowiedź na ile metoda oznaczania WW jest bezpieczna i wiarygodna u danego pacjenta [1, 9, 32, 65, 133, 157, 180, 226].

Badanie oznaczania węzła wartowniczego metodą izotopową wymaga podawania radioznacznika (radioaktywny izotop technetu Tc^{99m}), co może być związane z narażeniem personelu medycznego na działanie promieniowania gamma. Z tego względu niezbędne jest określenie stopnia zagrożenia promieniowaniem w ośrodku, w którym wykonuje się badanie i ustalenie bezpiecznego algorytmu postępowania [91].

Powyższe naszkicowanie problemów związanych z metodą oznaczania węzła wartowniczego wyjaśnia złożoność zagadnienia i tłumaczy obawy chirurgów przed zastosowaniem jej w praktyce klinicznej. Opracowany w 2005 roku Konsens Międzynarodowej Grupy Ekspertów dotyczący leczenia podstawowego raka piersi [72] nie kwalifikuje jeszcze diagnostyki stanu regionalnych węzłów chłonnych metodą oceny węzła wartowniczego jako leczenia standardowego, potwierdzając istnienie wciąż nie rozwiązanych problemów związanych z tą metodą, wspominając jednocześnie, że „trwają badania nad opracowaniem mniej radykalnych sposobów leczenia operacyjnego, w celu zmniejszenia powikłań pooperacyjnych, przy zachowaniu skuteczności miejscowego leczenia guza”. Brak jasnych kryteriów oceny

WW i dokładnych, bezpiecznych wskazań, a także wyraźnych przeciwwskazań, powoduje, że metoda ta, pomimo tak dużej liczby prac i ogromnego zainteresowania w świecie medycznym, nie jest szeroko stosowana w Polsce poza kilkoma ośrodkami (Klinika Chirurgii Onkologicznej w Gdańsku [94], Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu, Centrum Onkologii-Instytut w Warszawie).

Niniejsza praca stanowi podsumowanie własnych doświadczeń oceny biopsji węzła wartowniczego w raku piersi i ma na celu próbę stworzenia algorytmu postępowania dla bezpiecznego wdrożenia metody oznaczania WW w ośrodkach zajmujących się chirurgią raka piersi.

WĘZEŁ WARTOWNICZY – ASPEKT HISTORYCZNY

Zastosowanie metody badania wybranego węzła chłonnego jako reprezentanta całego regionalnego układu limfatycznego ma związek z zaawansowaniem klinicznym raka piersi, w którym w przypadku braku klinicznie wyczuwalnych węzłów chłonnych (cN0) jedynie u około 20% pacjentek badanie histopatologiczne wykazuje w nich obecność przerzutów [76]. Aż około 80 % tych chorych nie tylko nie odnosi korzyści z wykonania limfadenektomii regionalnego układu chłonnego, ale narażonych jest na powikłania związane z tym zabiegiem. Opracowanie i wdrożenie metody oznaczania WW jest naturalną odpowiedzią na ten problem. Poniżej przedstawiono rys historyczny metody z wydzieloną częścią związaną z badaniami autorów polskich.

- 1977 - Cabanas – zaobserwował węzeł na przebiegu naczyń chłonnych drenujących chłonkę z penisa [23]
- 1980 - Christensen – wykonał limfoscyntygram piersi, stwierdzając występowanie pierwszego węzła na drodze naczyń chłonnych [31]
- 1992 - Morton – badania prowadzone od 1977 roku – ocena drenażu chłonnego w czerniaku o różnym umiejscowieniu. Wprowadzenie techniki śródoperacyjnej identyfikacji węzła wartowniczego (tzw. „mapping”). Węzeł wartowniczy jako pierwsze miejsce obecności przerzutów czerniaka drogą chłonną [146]
- 1993 - Krag – ocena umiejscowienia węzła wartowniczego metodą izotopową z użyciem gamma-kamery [111]
- 1994 - Giuliano – oznaczanie węzła wartowniczego w raku piersi metodą barwnikową [71]
- 1996 - Albertini – oznaczenie węzła wartowniczego metodą skojarzoną barwnikowo-izotopową [3]
- 2000 - Giuliano – pierwsze opracowanie dotyczące zastosowania oceny węzła wartowniczego jako jedynej metody diagnostycznej regionalnego układu chłonnego w przypadku braku w obecności przerzutów w tym węźle [70]

OCENA WĘZŁA WARTOWNICZEGO (POLSKA)

- 1986 - Jabłkowski – zastosowanie limfoscyntygrafii w ocenie węzłów pachowych [87]
- 1988 - Jabłkowski – zastosowanie limfoscyntygrafii w ocenie węzłów przymostkowych [88]
- 1996 - Jastrzębski – pierwsza praca dotycząca zastosowania oznaczania węzła wartowniczego w czerniaku skóry [92]
- 1998 - Pawłęga – pierwsza praca dotycząca zastosowania oznaczania węzła wartowniczego w raku piersi (metoda barwnikowa) [161]

- 1999 - Jastrzębski – zastosowanie oznaczania węzła wartowniczego w raku piersi metodą skojarzoną barwnikowo-izotopową z wykorzystaniem limfoscynigrafii i śródoperacyjnej oceny za pomocą gamma-kamery [90]
- 2004 - Jastrzębski, Jaśkiewicz – zastosowanie techniki oznaczania węzła wartowniczego jako jedynej metody diagnostycznej regionalnego układu chłonnego [89]

CELE PRACY

1. Ocena metod identyfikacji węzła wartowniczego pod kątem największej wiarygodności klinicznej.
2. Ocena badania limfoscyntygraficznego pod względem jego przydatności w procesie identyfikacji węzła wartowniczego.
3. Ocena pomiędzy zależnością czynników klinicznych i patomorfologicznych a wiarygodnością wyników oznaczania węzła wartowniczego.
4. Ocena bezpieczeństwa radiologicznego metody oznaczania węzła wartowniczego dla personelu medycznego.
5. Ocena śródoperacyjnej biopsji odciskowej węzła wartowniczego pod względem przydatności klinicznej dla podejmowania decyzji o odstąpieniu od limfadenektomii
6. Ocena możliwości stworzenia algorytmu postępowania dla wiarygodnej oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych pachy poprzez identyfikację węzłów wartowniczych i ograniczenie zakresu limfadenektomii u chorych bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.
7. Ocena kosztów metody identyfikacji węzła wartowniczego w porównaniu do aktualnych standardów klinicznych

MATERIAŁ

Badania dotyczące oceny węzła wartowniczego w raku piersi były kontynuacją tego tematu rozpoczętego przeze mnie w roku 1994 (dwa lata po pierwszej pracy dotyczącej WW opublikowanej przez Mortona [146]) a dotyczącego czerniaka. Wyniki tej pracy przedstawiono w roku 1996 [92].

O ile w przypadku czerniaka metodologia badań była w ogólnych zarysach prosta technicznie, to w przypadku raka piersi istniało wiele czynników, które należało poddać analizie przed rozpoczęciem badań. Jednym z tych czynników był odpowiedni dobór chorych do oceny węzła wartowniczego. Do roku 1997 (włącznie) opublikowano (według danych z piśmiennictwa [125]) 9 prac dotyczących oceny regionalnego układu chłonnego tą metodą. Badanie rozpoczęliśmy w roku 1998, stąd istniało niewiele danych, na podstawie których można było się oprzeć. Tym bardziej ważne było ustalenie wskazań i przeciwwskazań w doborze chorych do tej oceny węzła wartowniczego.

Badana grupa obejmuje 487 chorych z pierwotnym rakiem piersi bez klinicznie wyczuwalnych węzłów chłonnych, leczonych w okresie 10.1998 – 04.2006 rok. Badanie było zaplanowane prospektywnie: przed przystąpieniem do badania określono kryteria doboru chorych podane poniżej (Tab.1). Należał do nich, przede wszystkim, brak klinicznie wyczuwalnych węzłów chłonnych w obrębie dołu pachowego w ocenie przynajmniej dwóch chirurgów. Do innych należały: guz jednoogniskowy, wyczuwalny palpacyjnie lub widoczny w obrazie ultrasonograficznym, rozpoznanie raka uzyskane z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej, zgoda pacjentki na badanie. Kryteriami wykluczającymi z badania były: ciąża, wieloogniskowość zmian nowotworowych, wcześniejsze zabiegi wykonane w obrębie piersi lub regionalnego układu chłonnego pachy, powiększone klinicznie węzły chłonne lub brak jednoznacznej oceny odnośnie braku ich powiększenia, brak zgody pacjentki na badanie (Tab.2).

Tab. 1 Kryteria włączenia chorych do badania oceny węzła wartowniczego

Tab. 1 Including criteria to the sentinel lymph node biopsy

Kryterium (Criterion)	Ocena (Assessment)
Wiek (Age)	Każdy
Wielkość guza (Tumour size)	Do 40 mm (< 40 mm)
Klinicznie powiększone węzły chłonne pachy (Clinical assessment of metastases to axillar lymph nodes)	Brak (No)
Rozpoznanie histopatologiczne przed podjęciem leczenia (Histopathological assessment before treatment)	Tak (Yes)
Zaawansowanie (Clinical stage)	Guz pierwotnie operacyjny (Primary operable tumour)
Ogniskowość zmian w piersi (Tumour focallity)	Guz jednoogniskowy (unifocallity)
Zgoda pacjentki na badanie (Patient's informed written consent)	Tak (Yes)

Tab. 2 Kryteria wyłączenia chorych do badania oceny węzła wartowniczego
 Tab. 2 *Excluding criteria to sentinel lymph node biopsy*

Kryterium (Criterion)	Ocena (Assessment)
Ciąża (Pregnancy)	Tak (Yes)
Wielkość guza (Tumour size)	Powyżej 40 mm (< 40 mm)
Klinicznie powiększone węzły chłonne pachy (Clinical positive assessment of metastases to axillar lymph nodes)	Tak (w tym także brak jednoznacznej oceny stanu węzłów chłonnych pachy) (Yes. Including ambiguous assessment)
Wcześniejsze zabiegi wykonane w obrębie piersi lub/i dołu pachowego (Surgical procedures on the breast or regional lymph nodes before sentinel node biopsy)	Tak (Yes)
Ogniskowość zmian w piersi (Tumour focallity)	Guz wieloogniskowy (Tumour multifocallity)
Zgoda pacjentki na badanie (Patient's informed written consent)	No

Kryteria te opracowano i ugruntowano na podstawie danych z piśmiennictwa [2,3,19, 39,64,100,109,154,208].

Przed wykonaniem procedury oznaczania węzła wartowniczego każda chora została dokładnie poinformowana o istocie badania, jego założeniach i oczekiwaniach w celu uzyskania świadomej zgody na badanie. Każda chora była pytana o możliwość bycia w ciąży (dyskwalifikacja do zastosowania metody oznaczania WW metodą izotopową), zaś u części chorych, w sytuacjach wątpliwych, przed podaniem znacznika izotopowego wykonano test ciążowy. Badanie było prowadzone w uzyskaniu zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej Do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku (Zał. 2 –. 4).

Poniżej przedstawiono zbiorczo poszczególne grupy chorych (w zależności od metodologii oznaczania WW) będące przedmiotem analizy metody:

- Grupa I – obejmuje 51 chorych operowanych okresie 10.1998 – 12.1999. Węzeł wartowniczy był oznaczany metodą skojarzoną: barwnikową (Patentblue V) oraz izotopową (Tc^{99m} o aktywności 1,0 – 1,5 mCi [37 – 56 MBq], nośnik: roztwór albuminy - Nanocoll). Miejsce podania znaczników: przyguzowo. Limfoscintygrafia przedoperacyjna u każdego chorego.
- Grupa II – obejmuje 243 chorych operowanych w okresie 01.2000 – 03.2006. Węzeł wartowniczy był oznaczany metodą barwnikową (Patentblue V lub błękit metylenowy). Miejsce podania: śródskórnie, przyotoczkowo.
- Grupa III – obejmuje 161 chorych operowanych w okresie 11.2001 – 04.2006. Węzeł wartowniczy był oznaczany metodą skojarzoną: barwnikową (błękit metylenowy) oraz izotopową (Tc^{99m} o aktywności 1,0 – 1,5 mCi [37 – 56 MBq], nośnik: chlorek cynawy – 72 chorych, roztwór koloidowy albuminy – 50 chorych, roztwór siarczku renu – 39 chorych.

Miejsce podania: śródskórnienie, przyotoczkowo. Limfoscintygrafia przedoperacyjna u każdego chorego.

Grupa IV – obejmuje 32 chorych operowanych w okresie 06.2005 – 06.2006, u których wykonano zabieg leczenia oszczędzającego piersi (BCT – Breast Conserving Treatment) z oceną węzła wartowniczego jako jedynej metody diagnostycznej oceny obecności przerzutów raka piersi regionalnym układzie chłonnym pachy. Węzeł wartowniczy był oznaczany metodą skojarzoną: barwnikową (błękit metylenowy) oraz izotopową (Tc^{99m} o aktywności 0,5 – 1,0 mCi [37 – 56 MBq], nośnik: roztwór koloidowy albuminy – 11 chorych, roztwór siarczku renu – 21 chorych. Miejsce podania: śródskórnienie, przyotoczkowo. Limfoscintygrafia przedoperacyjna na 1-2 godziny po podaniu izotopu u każdego chorego.

Kryteria doboru chorych do badań prowadzonych w poszczególnych Etapach pracy (patrz: Metodologia) różniły się między sobą, co jest wynikiem analizy wyników w nich uzyskiwanych. Były one jednak jednolite i spójne dla oceny wyników. Poniżej przedstawiono charakterystyki chorych w poszczególnych Etapach badania.

ETAP I

Ocena metody oznaczania WW pod kątem przydatności i wiarygodności klinicznej, bezpieczeństwa dla chorego i personelu. Wybór metody do dalszej oceny.

Materiał obejmował 195 chorych operowanych w okresie 10.1998 – 08.2002. Ze względu na sposób oznaczania węzła wartowniczego chorych podzielono na Grupy:

- Grupa I -51 chorych operowanych okresie 10.1998 – 12.1999. Węzeł wartowniczy był oznaczany metodą skojarzoną: barwnikową (Patentblue V) oraz izotopową (Tc^{99m} o aktywności 1,0 – 1,5 mCi [37 – 56 MBq] nośnik: roztwór albuminy - Nanocoll). Miejsce podania znaczników: przyguzowo. Limfoscintygrafia przedoperacyjna u każdego chorego.
- Grupa II – 72 chorych operowanych w okresie 01.2000 – 11.2001. Węzeł wartowniczy był oznaczany metodą barwnikową (Patentblue V lub błękit metylenowy). Miejsce podania: śródskórnienie, przyotoczkowo.
- Grupa III - obejmuje 72 chorych operowanych okresie 11.2001 – 08.2002. Węzeł wartowniczy był oznaczany metodą skojarzoną: barwnikową (Patentblue V) oraz izotopową (Tc^{99m} o aktywności 1,0 – 1,5 mCi [37 – 56 MBq] nośnik: chlorek cynawy). Miejsce podania znaczników: śródskórnienie, przyotoczkowo. Limfoscintygrafia przedoperacyjna u każdego chorego.

Wiek chorych wynosił średnio 52 lata (od 38 do 66 lat) u chorych Grupy I, 52 lata (od 34 do 84) w Grupie II i 53,8 lat w Grupie III (od 30 do 77 lat). Wielkość guza wynosiła w Grupach odpowiednio 22,8 mm, 22,8 mm, 22,1 mm. Zaawansowanie kliniczne guza według skali TNM przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3 Etap I: Charakterystyka chorych

Tab. 3 (Phase I: Patients profile)

	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Liczba chorych (No of patients)	51	72	72
Średnia wieku (Average age)	52,0	54,4	53,8
Średnia wielkość guza w badaniu klinicznym (w mm) (Average tumour size in clinical assessment (in mm))	22,8	22,8	22,1
Średnia wielkość guza w obrazie mammograficznym (w mm) (Average tumour size in mammography image (in mm))	18,2	18,5	16,0
Zaawansowanie kliniczne według klasyfikacji TNM (Clinical stage according to TNM Classification)		8	
Tx	7	9	10
T1a	0	1	1
T1b	1	8	1
T1c	15	25	31
T2	28	29	29
Zaawansowanie guza według obrazu mammograficznego (mammogr T) (Clinical stage according to mammographical assessment)			
Mikrozwapnienia (Microcalcifications)	0	8	5
T1a	3	2	1
T1b	7	15	12
T1c	21	25	29
T2	20	22	25
Zaawansowanie histopatologiczne guza według klasyfikacji TNM (pTNM) (Histopathological stage according to TNM Classification)			
T1a	4	4	3
T1b	9	18	20
T1c	21	29	35
T2	17	21	14

W Grupie I nie obserwowano żadnego przypadku guza w stopniu zaawansowania klinicznego T1a. T1b oceniono u jednego chorego, T1c u 15 zaś T2u 28 chorych. W Grupie II zaawansowanie T1a, T1b, T1c i T2 oceniono odpowiednio u 1, 8, 28 i 29 chorych. W Grupie III stopnie zaawansowania wynosiły odpowiednio T1a – 1 chory, T1b – 1, T1c – 31 i T2 – 29 chorych. Guz nie był wyczuwalny klinicznie odpowiednio w Grupie I, II i III u 7, 9 i 10 chorych. Stopień złośliwości guza nowotworowego w stadium inwazyjnym został oceniony według klasyfikacji Richardsona-Bloom'a. Dane przedstawiono w Tabeli 4.

Tab. 4 Etap I: Stopień złośliwości histologicznej inwazyjnego raka piersi wg klasyfikacji Richardsons-Bloom'a.

Tab. 4 Phase I. Histological malignancy grade of invasive breast cancer according to Richardson-Bloom Classification.

Klasyfikacja Richardsons-Bloom'a Richardson-Bloom Classification	Grupa I	Grupa II	Grupa III
I	3 (6,6%)	6 (9,1%)	9 (13,0%)
II	36 (80,0%)	48 (72,7%)	48 (69,6%)
III	5 (13,4%)	12 (18,2%)	12 (17,4%)
Razem (all)	44 (100%)	66 (100%)	69 (100%)

Inwazyjna postać raka piersi występowała u 86,3% chorych Grupy I (44/51), 91,6% Grupy II (66/72) i 95,8% Grupy III (69/72). W Tabeli 5 przedstawiono umiejscowienie guza w poszczególnych kwadrantach piersi.

Tab. 5 Etap I: Umiejscowienie guzów w poszczególnych kwadrantach piersi

Tab. 5 Phase I. Tumours localization in breast quadrants

Kwadrant (Quadrant)	Grupa I	Grupa II	Grupa III
GZ	26	36	31
GP	1	6	10
DZ	1	4	4
DP	1	2	3
GZ/DP	10	9	13
GP/DP	1	2	2
DZ/DP	3	7	4
GZ/DZ	6	6	4
Centralny	2	2	1

Kwadranty (Quadrants)

GZ – Górny Zewnętrzny (Upper-Outer)

GP – Górny Przyśrodkowy (Upper-Inner)

DZ – Dolny Zewnętrzny (Lower-Outer)

DP – Dolny Przyśrodkowy (Lower-Inner)

Centralny (Central)

U chorych z Grupy II i III oznaczono stopień otyłości stosując skalę indeksu masy ciała BMI (Body Mass Index – Indeks Masy Ciała) według wzoru:

$$\text{BMI} = \text{waga (kg)} / \text{wzrost}^2 \text{ (m)}$$

Średni Indeks Masy Ciała u chorych w Grupie II wynosił 26,0 zaś w Grupie III – 26,2.

Na podstawie obrazu badania mammograficznego oceniono gęstość tkanki gruczołowej u chorych w Grupie II i III stosując klasyfikację Wolfe (235). Średnia gęstość badanych chorych w Grupie II i III wynosiła odpowiednio 51,2 % i 49,3%. Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 6.

Tab. 6 Etap I: Gęstość tkanki gruczołowej piersi u chorych w Grupie II i III według klasyfikacji Wolfe.

Tab. 6 Phase I. Breast density in patients from Group II and III according to the Wolfe Classification.

Typ gruczołowy według klasyfikacji Wolfe (The Wolfe Classification of breast density)	Grupa II	Grupa III
N (Fot.1)	15	20
P1 (Fot.2)	32	29
P2 (Fot.3)	15	14
DY (Fot.4)	3	7

ETAP II

Część II a

Ocena wpływu wielkości nośnika i czynnika czasu w optymalnej ocenie WW.

Do tej części badania zakwalifikowano 122 pacjentki. Ocenie poddano dwie grupy chorych, których charakterystykę przedstawiono w Tab.7. W odróżnieniu do Etapu I, Grupy te nie różniły się między sobą rodzajem użytego markera izotopowego (Tc^{99m}) ani techniką podania radioizotopu (śródskrónie, przyotoczkowo). Zastosowano natomiast dwa rodzaje nośnika dla radioizotopu, różniące się między sobą wielkością cząsteczek. W Grupie I użyto nośnika o dużej masie cząstkowej - chlorek cynawy (wielkość cząsteczek 400 – 3000 nm), zaś w Grupie II nośnik o małej wielkości cząsteczki - roztwór ludzkiej albuminy (średnia wielkość cząsteczki – 80 nm) – u 50 chorych.

Tab. 7 Charakterystyka chorych

Tab. 7 Phase II. Patients profile

	Grupa I	Grupa II	p
Wiek (Średni) (Average age)	53,8	52,3	n.s.
Kliniczna wielkość guza (cT) (Clinical stage of tumour)			n.s.
T1a	3	3	
T1b	20	11	
T1c	35	28	
T2 (< 3cm)	14	8	
Średnia ilość tkanki gruczołowej w piersi (Percentage of breast density)	49,4%	51,8%	n.s.
Stopień złośliwości histologicznej (Histopathological grade)			n.s.
I	9	6	
II	48	32	
III	12	8	
DCIS	3	4	

Część II b

Ocena wpływu wizualizacji limfoscintygraficznej na wiarygodność procesu identyfikacji węzłów wartowniczych

Do tej części badania zakwalifikowano 161 pacjentki. Grupy te nie różniły się między sobą rodzajem użytego markera izotopowego (Tc^{99m}) ani techniką podania radioizotopu (śródkórnie, przyotoczkowo). Zastosowano natomiast dwa rodzaje nośnika dla radioizotopu, różniące się między sobą wielkością cząsteczek. W Grupie I użyto nośnika o dużej masie cząstkowej - chlorek cynawy (wielkość cząsteczek 400 – 3000 nm), zaś w Grupie II nośnik o małej wielkości cząsteczki - roztwór ludzkiej albuminy (średnia wielkość cząsteczki – 80 nm) – u 50 chorych i siarczek reny (średnia wielkość cząsteczki – 100 nm) – u 39 chorych.

Wiek chorych wynosił średnio 53,8 w Grupie I i 52,8 w Grupie II. Wielkość guza w badaniu klinicznym wynosiła w Grupie I: cTx – 10, cT1a – 1, cT1b – 1, cT1c – 31, cT2 – 29 oraz odpowiednio w Grupie II: cTx – 13, cT1a – 6, cT1b – 8, cT1c – 37 i cT2 – 25. Gęstość tkanki gruczołowej oznaczonej według klasyfikacji Wolfe wynosiła odpowiednio w Grupie I i II 49,4% i 50,9%. Stopień złośliwości histologicznej według Klasyfikacji Richardsona-Bloom'a wynosił: Grupa I: I⁰ – 9 chorych, II⁰ – 48 chorych, III⁰ – 12 chorych. U trzech chorych guz nie wykazywał cech naciekania (rak nieinwazyjny). W Grupie III obserwowano: I⁰ – 11 chorych, II⁰ – 60, III⁰ – 14. Rak nieinwazyjny występował u czterech chorych. Ilość tkanki gruczołowej (gęstość gruczołowa piersi) według klasyfikacji Wolfe wynosiła średnio w Grupie I 49,4% zaś w Grupie II 50,9 %. Chore kwalifikowano do poszczególnych przedziałów w zależności od procentowej zawartości tkanki gruczołowej na podstawie oceny obrazów mammograficznych. Średni wskaźnik otyłości wynosił odpowiednio w

Grupie I i II 26,2 i 25,9. Badane grupy chorych podzielono według oceny BMI na poniżej i powyżej 29 pkt.

Umieszczenie guza w piersi oceniano na podstawie lokalizacji w poszczególnych kwadrantach (górny-zewnętrzny GZ, górny-przyśrodkowy GP, dolny-przyśrodkowy DP, dolny-zewnętrzny DZ) oraz na ich pograniczu (GZ/GP, GP/DP, DP/DZ, DZ/GZ) oraz osobno okolica zabrodawkowa (Region Centralny).

Dane pacjentów przedstawiono w Tabelach 8-10. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy Grupami.

Tab. 8 Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu II

Tab. 8 *Patients profile (Phase II)*

Cecha (Feature)	Grupa I	Grupa II	Wartość p
Średni wiek (Average age)	53,8	52,3	s.n.
Wielkość guza w badaniu klinicznym (Clinical assessment of tumour according to TNM Classification)			s.n.
cTx	10	13	
cT1a	1	6	
cT1b	1	8	
cT1c	31	37	
cT2	29	25	
Wielkość guza w badaniu histopatologicznym (Histopathological assessment of tumour according to TNM Classification)			s.n.
pT1a	3	13	
pT1b	20	14	
pT1c	35	41	
pT2	14	21	

Tab. 9 Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu II

Tab. 9 *Patients profile (Phase II)*

Stopień złośliwości histologicznej (Histological malignancy grade)			s.n.
I	9	11	
II	48	60	
III	12	14	
DCIS (Ductal Carcinoma In-Situ)	3	4	
Gęstość tkanki gruczołowej w/g klasyfikacji Wolfe (%) (Breast density according to the Wolfe Classification)	49,4 %	50,9%	s.n.
0 - 25	20	23	
25 - 50	29	41	
50 - 75	16	22	
75 - 100	7	5	
Ocena stopnia otyłości według wskaźnika BMI (Body Mass Index)			s.n.
Średnia (Average)	26,2	25,9	
< 29	56	72	
> 29	16	17	

Tab. 10 Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu II

Tab. 10 *Patients profile (Phase II)*

Umieszczenie guza w poszczególnych kwadrantach piersi (Tumour localization in breast quadrants)			s.n.
GZ	31	44	
GP	10	13	
DZ	4	5	
DW	3	1	
GZ/GP	13	14	
GP/DP	2	1	
DZ/DP	4	7	
GZ/DZ	4	4	
Centralny	1	0	

Kwadranty (Quadrants) GZ – Górny Zewnętrzny (Upper-Outer)

GP – Górny Przyśrodkowy (Upper-Inner)

DZ – Dolny Zewnętrzny (Lower-Outer)

DP – Dolny Przyśrodkowy (Lower-Inner)

Centralny (Central)

ETAP III

Ocena wpływu czynników klinicznych i rokowniczych na występowanie przerzutów do WW

Badana grupa obejmuje 86 chorych, leczonych w okresie 2002 – 2005, u których oznaczono węzeł wartowniczy metodą skojarzoną izotopowo-barwnikową, i u których badanie limfoscintygraficzne wykazało wyraźną kumulację radioznacznika w węzłach chłonnych pachy. Z badania wyłączone pacjentki, u których oznaczono podane niżej markery, ale u których węzeł wartowniczy był oceniany jedynie badaniem barwnikowym oraz te, u których limfoscintygrafia nie wykazała wyraźnie obecności kumulacji radioznacznika w węzłach.

Ze względu na uzyskanie oceny markerów histochemicznych (onkogen HER-2/neu, marker aktywności proliferacyjnej guza Ki-67) jedynie u 86 chorych, inne czynniki rokownicze oceniano jedynie spośród tej grupy w celu zachowania jej jednolitości i, w związku z tym, możliwości wykonania analizy wieloczynnikowej.

Wiek chorych wynosił średnio 54,8 lat (od 30 do 77 lat). U wszystkich chorych poddanych ocenie w tej grupie stwierdzono obecność raka naciekającego.

Wielkość guza w badaniu klinicznym wynosiła średnio 28 mm (od 0,5 do 45) zaś w badaniu histopatologicznym 20,7 mm (od 0,5 do 40,0). U 47 chorych granice guza w badaniu klinicznym były wyraźnie wyczuwalne, podczas gdy u pozostałych 30 granice były zatarte. U pozostałych 9 guz był niewyczuwalny klinicznie. Masa ciała mierzona wskaźnikiem BMI wynosiła < 29 u 12 chorych i > 29 u 74 chorych. (Tab. 11).

Tab. 11 Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu III

Tab. 11 *Patients profile. Phase III*

Cecha (Feature)	Wartość (Value)
Ilość chorych (Patients number)	86
Wiek (Age)	54,8 (od 30 do 77 lat)
Kliniczna wielkość guza (cT) (Clinical tumour size)	28 mm (od 5 do 45 mm)
Wielkość guza w badaniu patologicznym (pT) (Histopathological tumour size)	20,7 mm (od 5 do 40 mm)
Guzy wyczuwalne w badaniu palpacyjnym (Tumour palpability)	
NIE (YES)	9
TAK (NO)	77
Wyraźne granice guza w badaniu palpacyjnym (Tumour's borders assessment)	
TAK (YES)	47
NIE (NO)	30
Masa ciała mierzona za pomocą BMI (Body Mass Index)	
< 29	74
>29	12

U 61 chorych stwierdzono obecność raka inwazyjnego przewodowego, u 11 inwazyjnego zrazikowego, zaś u 14 postaci mieszaną zrazikowo-przewodową. Oceniono stopień złośliwości histopatologicznej według klasyfikacji R-B. I⁰ występował u 15 chorych (17%), II⁰ u 31 (60%), zaś III⁰ u pozostałych 20 chorych (23%). Indeks aktywności mitotycznej określano w zależności od ilości widocznych figur podziału. Grupę podzielono w zależności od ilości: poniżej 20 (61 chorych) i powyżej 20 (25 chorych).

Średnia liczba zidentyfikowanych węzłów chłonnych wynosiła 1,45 (od 1 do 3). Średnia liczba usuniętych węzłów chłonnych w trakcie limfadenektomii wynosiła 15,9 (od 9 do 28). U 26 chorych stwierdzono obecność przerzutów do węzłów wartowniczych (30,2% wszystkich badanych chorych), z czego u 5 obecność zmian przerzutowych oceniono jedynie immunohistochemicznie jako mikroprzerzuty < 2 mm średnicy. W tej grupie chorych u 2 mikroprzerzuty występowały w węźle powartowniczym. U 1 chorego (1,1%) badanie immunohistochemiczne wykazało obecność mikroprzerzutów w innych aniżeli węzeł wartowniczy węzłach, przy braku obecności przerzutów w WW (wynik fałszywie ujemny).

Obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych stwierdzono u 17 chorych (19,8%). Naciekanie torebki węzła wartowniczego obserwowano u 6/26 zmian przerzutowych w węzłach (23%). (Tab. 12).

Tab. 12 Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu III

Tab. 12 Patients profile. Phase III

Cecha (Feature)	Wartość (Value)
Typ histologiczny guza (Histopathological type of tumour)	
Rak inwazyjny przewodowy (CDI) (Invasive ductal cancer)	61
Rak inwazyjny zrazikowy (LCI) (Invasive lobular cancer)	11
Postać mieszana (CDI/LCI) (Invasive ductal/lobular cancer)	14
Stopień złośliwości histologicznej (Histopathological grade)	
I ⁰	15
II ⁰	31
III ⁰	20
Indeks aktywności mitotycznej (Mitotic activity index)	
< 20	61
>20	25
Ilość zidentyfikowanych WW (Number of sentinel nodes identified)	1,45 (od 1 do 3)
Ilość węzłów usunięta w ramach limfadenektomia (Number of nodes resected)	15,9 (od 9 do 28)
Przerzuty do węzłów chłonnych (Metastases to lymph nodes)	
NIE (NO)	60 (69,8%)
TAK (YES)	26 (30,2%)
Mikroprzerzuty (> 2 mm) (Macrometastases)	24 (92,4%)
Mikroprzerzuty (< 2 mm) (Micrometastases)	2 (7,7%)
Mikroprzerzuty (< 2 mm) w innych węzłach niż WW przy obecności przerzutów w WW (Micrometastases in nodes other than sentinel nodes-metastases in sentinel nodes present)	5
Obecność zatorów komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych (cancer cells embolisms in lymph vessels)	
TAK (YES)	17 (19,8%)
NIE (NO)	69 (80,2%)
Naciekanie torebki węzła przez przerzut raka (N=26) (Infiltration of node's capsule by metastases)	
TAK (YES)	6 (23%)
NIE (NO)	20 (77%)

Receptory estrogenowe były obecne u 61 chorych, ujemne u 25. Receptory progesteronowe stwierdzono u 59, ich brak obserwowano u pozostałych 27 chorych.

Obecność onkogenu HER-2/neu (+, ++, +++) obserwowano u 55 chorych (64%), ich brak (-) u 31 (36%). Marker aktywności proliferacyjnej powyżej 25% był obecny u 28 chorych (33%), zaś nie występował lub nie był wyrażony w więcej niż 25% u 58 chorych (67%). Tab. 13.

Tab. 13 Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu III

Tab. 13 Patients profile. Phase III

Cecha (Feature)	Wartość (Value)
Receptory Estrogenowe	
TAK (YES)	61 (71%)
NIE (NO)	25 (29%)
Receptory Progesteronowe	
TAK (YES)	59 (67%)
NIE (NO)	27 (33%)
HER2/neu	
TAK (YES)	55 (64%)
NIE (NO)	31 (36%)
Ki67	
0 - 25	58 (67%)
26 - 100	28 (33%)

ETAP IV

Ocena biopsji odciskowej jako śródoperacyjnej diagnostyki przerzutów do WW i jej przydatność w podejmowaniu decyzji o odstąpieniu od wykonania limfadenektomii

Badana grupa obejmuje 71 chorych, leczonych w latach 2003 – 2006, u których zidentyfikowano węzeł wartowniczy metodą skojarzoną barwnikowo-izotopową. Wiek chorych wynosił średnio 55,6 lat (od 41 do 78 lat). Średnia ilość oznaczonych węzłów chłonnych wynosiła 1,23 (od 1 do 3). Wielkość guza w badaniu klinicznym wynosiła średnio 1,8 mm (od 5 do 30 mm). U 52 chorych wykonano zabieg oszczędzający pierś (w tym u 32 ocena węzła wartowniczego jako jedyna metoda oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych), zaś u pozostałych 19 – zmodyfikowaną, radykalną amputację piersi sposobem Patey’a wraz z wycięciem regionalnego układu chłonnego pachy.

Badanie histopatologiczne wykazało obecność raka przewodowego naciekającego u 54 chorych (w tym u jednego z mikronaciekaniem), raka zrazikowatego naciekającego u 7, raka naciekającego o tkaniu mieszanym u pozostałych 7.

Charakterystykę chorych przedstawiono w Tabeli 14.

Tab. 14 Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu IV

Tab. 14 *Patients profile. Phase IV*

Ilość chorych (Number of patients)	71
Wiek (Age)	55,6 lat (od 41 do 78)
Średnia ilość oznaczonych węzłów chłonnych (Average number of sentinel nodes identified)	1,23 (od 1 do 3)
Wielkość guza w badaniu klinicznym (w mm) (Tumour size)	1,8 (od 5 do 30 mm)
Typ zabiegu operacyjnego (Surgical procedure type)	
Leczenie Oszczędzające Piersć (BCT – Breast Conserving Treatment)	52
Amputacja sposobem Patey's (Patey's mastectomy)	19
Typ histologiczny guza (Histopathological tumour type)	
Rak przewodowy naciekający (Invasive ductal cancer)	53
Rak zrazikowy naciekający (Invasive globula cancer)	7
Rak naciekający mieszany przewodowo-zrazikowy (Invasive ductal/lobular cancer)	7
Rak przewodowy z mikronaciekaniem (Ductal cancer with microinvasion)	1

ETAP V

Opracowanie algorytmu postępowania dla bezpiecznego wdrożenia metody oznaczania węzła wartowniczego w raku piersi w ośrodkach onkologicznych na podstawie wyników badań własnych oraz danych z piśmiennictwa.

METODOLOGIA PROWADZENIA BADANIA

Metodologia oznaczania węzła wartowniczego zmieniała się w czasie. Zmiany były dokonywane prospektywnie po wykonaniu analizy wyników w ramach każdego Etapu badania. Pozwoliło to na eliminację błędów metody w jej ostatecznym kształcie, co logicznie wynikało z uzyskanych wyników badań w poszczególnych okresach prowadzenia pracy. Poniżej przedstawiono Etapy Badania, do których odnosi się zarówno dobór chorych jak i uzyskane wyniki oceny metody w poszczególnych grupach chorych.

ETAPY PROWADZENIA PRACY

ETAP I

Założenia wstępne:

- Ocena końcowa metody oznaczania WW pod kątem przydatności i wiarygodności klinicznej, bezpieczeństwa dla chorego i personelu. Wybór metody do dalszej oceny.
- metoda przyguzowa barwnikowo-izotopowa
- metoda przyotoczkowa barwnikowa
- metoda przyotoczkowa barwnikowo-izotopowa

Cel: Wybór najbardziej wiarygodnej i przydatnej klinicznie metody oznaczania WW

Omówienie: Ze względu na znaczne różnice w opisywanych metodologiach oznaczania WW w piśmiennictwie założeniem Etapu I było wstępne określenie, która metoda oznaczania WW jest najbardziej wiarygodna w ocenie klinicznej. W badaniu porównano metody podania znacznika izotopowego (przyguzowe czy przyotoczkowe) oraz metody oznaczania WW (barwnikowe czy izotopowe). Ocenie poddano także nabywanie doświadczenia przez Zespół lekarzy wykonujących badanie („krzywa uczenia”). Ze względu na brak polskich badań określających stopień zagrożenia dla personelu procedur z użyciem izotopu niezbędne było wykonanie takich badań w trakcie Etapu I.

ETAP II

Założenia wstępne:

Ocena wpływu wielkości nośnika i czynnika czasu w optymalnej ocenie WW. Ocena wizualizacji limfoscyntygraficznej na wiarygodność procesu identyfikacji WW.

Cel: Opracowanie dokładnej i wiarygodnej klinicznie metodologii badania WW u chorych z rakiem piersi.

Omówienie: *Celem Etapu II było zwrócenie uwagi na technikę badania izotopowego jako jednego z warunków uzyskania wiarygodnych wyników oceny klinicznej WW. W tym Etapie do oceny WW zastosowano dodatkowo nośnik dla izotopu o mniejszej częstotliwości niż używany w ramach Etapu I oraz zwrócono uwagę na czas pomiędzy podaniem znacznika a oceną kliniczną w porównaniu do danych uzyskanych w ramach Etapu I.*

ETAP III

Założenia wstępne:

Ocena wpływu czynników klinicznych i morfologicznych na występowanie przerzutów do WW.

Cel: Opracowanie wytycznych do odstępiania od oznaczania stanu regionalnych węzłów chłonnych metodą oznaczania WW na podstawie informacji klinicznych i histopatologicznych

Omówienie *Celem Etapu III, po opracowaniu wiarygodnej klinicznie metody w ramach badań Etapu I i II, była weryfikacja czynników związanych z guzem, jako niezależnych czynników mogących mieć wpływ na ostateczne wyniki wiarygodności oceny obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, które należałoby brać pod uwagę w kwalifikacji chorych do oznaczania WW jako jedynej metody diagnostycznej stanu regionalnego układu chłonnego. W tym Etapie zastosowano restrykcyjne warunki wstępnej kwalifikacji chorych na podstawie wyników badań wcześniejszych Etapów w celu jak największego ograniczenia błędów metodologicznych samej metody oznaczania WW.*

ETAP IV

Założenia wstępne:

Ocena biopsji odciskowej jako śródoperacyjnej diagnostyki przerzutów do WW i jej przydatność w podejmowaniu decyzji o odstąpieniu od wykonania limfadenektomii

Cel: Ocena wiarygodności klinicznej biopsji odciskowej jako elementu diagnostyki WW oraz ocena kosztów oceny minimum (węzeł wartowniczy) w stosunku do maksimum (niepotrzebna z klinicznego punktu widzenia limfadenektomia regionalna – pN₀)

Omówienie: *Celem tego Etapu, po ustaleniu odpowiedniej kwalifikacji chorych i określeniu najbardziej wiarygodnej metodologii oznaczania WW, było uzyskanie odpowiedzi, czy śródoperacyjnie badanie WW może mieć znaczenie kliniczne i czy jest bezpieczne dla chorego, oraz w jakim stopniu wpływa na samą procedurę oceny stanu regionalnego układu chłonnego.*

Dodatkowym celem była analiza kosztów różnych wariantach chirurgicznej diagnostyki węzłów chłonnych.

ETAP V

Założenia wstępne:

Opracowanie bezpiecznego dla chorej i wiarygodnego klinicznie algorytmu oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych metodą oznaczania WW jako metody alternatywnej dla limfadenektomii regionalnej na podstawie uzyskanych wyników badań etapów I-IV. Propozycja standardu postępowania dla ośrodków rozpoczynających diagnostykę regionalnych węzłów chłonnych metodą oznaczania WW jako jedynej metody diagnostycznej układu chłonnego.

Omówienie: *Na podstawie wyników badań poszczególnych Etapów pracy stworzono bezpieczny model oznaczania węzła wartowniczego w pierwotnie operacyjnym raku piersi, mogący być zastosowanym w ośrodkach zajmujących się leczeniem operacyjnym raka piersi. Algorytm postępowania eliminuje znane z badań własnych i danych z piśmiennictwa niebezpieczeństwa związane z metodologią i kwalifikacją chorych do metody oznaczania WW, która może być zastosowana, po spełnieniu warunków merytorycznych przez dany ośrodek, jako postępowanie standardowe.*

Definicja węzła wartowniczego przyjęta dla jego oceny w metodzie izotopowego oznaczania:

Za kryterium oznaczenia węzła jako węzła wartowniczego przyjęto ocenę najwyższego poziomu promieniowania gamma spośród wszystkich usuniętych węzłów regionalnego układu chłonnego. W przypadku wartości zbliżonych kilku węzłów, wszystkie je uznawano za węzły wartowniki.

W przypadku określenia poziomu promieniowania węzła chłonnego niższego aniżeli węzeł wartowniczy, ale znacznie przewyższającego promieniowanie pozostałych węzłów regionalnego układu chłonnego, węzeł taki oznaczano jako „powartowniczy”.

Wszystkie oznaczone w ten sposób węzły były przekazywane do badania histopatologicznego w osobnych pojemnikach i dokładnie badane w sposób opisany poniżej.

Definicja węzła wartowniczego ocenianego metodą barwnikową:

Za węzeł wartowniczy uznawano każdy węzeł chłonny zawierający barwnik, uwidoczniony w trakcie zabiegu operacyjnego, a także niewybarwiony węzeł chłonny, do którego dochodziło wyraźnie wybarwione naczynie chłonne (Fot. 5-8).

TECHNIKA IDENTYFIKACJI WĘZŁA WARTOWNICZEGO

ETAP I

Dla oznaczenia węzła wartowniczego zastosowano metodę skojarzoną barwnikowo-izotopową (Grupa I i Grupa III) oraz tylko barwnikową (Grupa II).

Grupy I i III różniły się miejscem i sposobem podania znaczników a także rodzajem znacznika izotopowego. Jako znacznika izotopowego używano radioaktywny izotop technetu Tc^{99m} , natomiast nośnikiem dla izotopu był koloidowy roztwór ludzkiej albuminy (Grupa I i częściowo III) (Fot.9) oraz roztwór chlorku cynawego (część Grupy III) (Fot.10).

Jako znacznika barwnikowego używano roztworu barwnika anilinowego (Patentblue-V) (Fot.11) Barwnik ten stosowano u wszystkich chorych badanych w ramach Etapu I.

Znacznik izotopowy

Grupa I

Znacznik izotopowy: Tc^{99m} , o aktywności 0,5 – 1,0 mCi (18-37 MBq), rozpuszczony w roztworze ludzkiej albuminy o stabilnej wielkości cząstek < 80 nm (Nanocoll, Nycomed, Italy). Radiokoloid był przygotowywany i podawany w Zakładzie Medycyny Nuklearnej AM w Gdańsku (Kierownik: prof.dr hab.med. P.Lass).

Grupa III

Znacznik izotopowy: Tc^{99m} , o aktywności 0,5 – 1,0 mCi (18-37 MBq), rozpuszczony w roztworze chlorku cynawego. O wielkości cząsteczek 400 – 3000 nm. Do sporządzenia radiokoloidu stosowano ^{99m}Tc -Koloid (kod: MTcK-2) otrzymywanego z Ośrodka Badawczo-Rozwojowego Izotopów POLATOM w Świerku. Radiokoloid był przygotowywany i podawany w Zakładzie Medycyny Nuklearnej AM w Gdańsku (Kierownik: prof.dr hab.med. P.Lass).

Znacznik barwnikowy

Do oznaczania węzła wartowniczego używano 2,5% barwnika Patentblue-V (2,4-Disulfo-5-hydroxy-4',4''-bis(diethylamino)-triphenylcarbinolmononatriumsalz 50 mg) (Byk-Gulden, Konstantz, Germany).

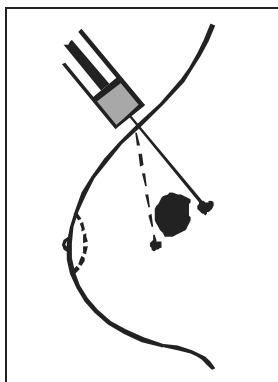
Miejsce i sposób podawania znacznika izotopowego

Grupa I

Znacznik izotopowy (kompleks radiokoloidu) podawano w iniekcji śródmiąższowej do tkanki gruczołowej piersi w czterech miejscach symetrycznie wokół guza nowotworowego oraz śródskórnie nad klinicznie wyczuwalnym guzem (Ryc.6) Objętość znacznika wynosiła $0,5\text{ cm}^3$ na jedno miejsce podania. Do wstrzyknięć używano jednorazowych strzykawek typu luer o pojemności 1 cm^3 i igieł typu luer 25G. Po podaniu znacznika nie wykonywano masażu tkanek. Czas od podania znacznika do zabiegu operacyjnego wynosił 20 - 24 godziny.

Ryc. 6 Podanie znacznika śródmiąższowo, przyguzowo

Ryc. 6 *The application of marker intraparenchymal, peritumoral*

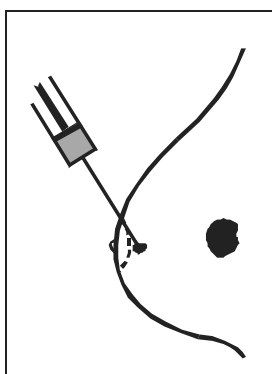


Grupa III

Znacznik izotopowy podawano śródskórną, przytoczkową, w punkcie przecięcia linii brzoju otoczki brodawki sutkowej i linii pomiędzy umiejscowieniem guza a brodawką sutkową (Ryc.7). Objętość znacznika wynosiła 0,5 cm³ na miejsce podania. Do wstrzyknięć używano jednorazowych strzykawek typu luer o pojemności 1 cm³ i igieł typu luer 25G. Po podaniu znacznika nie wykonywano masażu tkanek. Czas od podania znacznika do zabiegu operacyjnego wynosił 1-4 godzin.

Ryc.7 Podanie znacznika śródskórną, przytoczkową

Ryc.7 *The application of the marker intradermal, periaerol*

**Miejsce i sposób podawania znacznika barwnikowego.****Grupa I**

Znacznik podawano na 10-15 minut przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego w taki sam sposób jak znacznik izotopowy. Objętość znacznika wynosiła 0,5 cm³ na miejsce podania. Do wstrzyknięć używano jednorazowych strzykawek typu luer o pojemności 1 cm³ i igieł typu luer 25G. Po podaniu znacznika nie wykonywano masażu tkanek.

Grupa II i III

Znacznik barwnikowy podawano śródskórną, przytoczkową, w punkcie przecięcia linii brzoju otoczki brodawki sutkowej i linii pomiędzy umiejscowieniem guza a brodawką sutkową, na 10 – 15 min przed planowanym rozpoczęciem zabiegu operacyjnego. Objętość znacznika wynosiła 0,5 cm³. Do wstrzyknięć używano jednorazowych strzykawek typu luer o pojemności 1 cm³ i igieł typu luer 25G. Po podaniu znacznika nie wykonywano masażu tkanek.

Limfoscyntygrafia

Ocena umiejscowienia znacznika izotopowego w regionalnych węzłach chłonnych była dokonywana u wszystkich pacjentów Grupy I i Grupy III.

Po 30 minutach i 3 godzinach od podania znacznika izotopowego wykonywano akwizycję statyczną za pomocą gamma-kamery o dużym polu widzenia (Diacam, Erlangen, Siemens, Germany) wyposażonej w kolimator niskoenergetyczny ogólnego stosowania. Ocena jakościowa polegała na lokalizacji miejsc zwiększonej radioaktywności odpowiadającej naczyniom limfatycznym i węzłom chłonnym. W celu oceny umiejscowienia węzła wartowniczego w obszarze dołu pachowego stosowano ułożenie boczne pacjentki pod kątem 45° (Fot.12). Dla oceny spływu chłonki w kierunku węzłów przymostkowych (piersiowych wewnętrznych) oraz podobojczykowych stosowano ułożenie horyzontalne (Fot.13).

Uwidocznienie wzmożonego gromadzenia znacznika w węzłach na ekranie monitora gamma-kamery pozwalało na wyznaczenie rzutu wyznakowanego węzła na skórę i oznaczenie go markerem (Fot.14-15).

Oceniano umiejscowienie węzła wykazującego gromadzenie się radioznacznika obrębie układu chłonnego pachy (Fot.16-20), okolicy przymostkowej, nad- i podobojczykowej (Fot.21-22). Archiwizacji podlegały także przypadki, w których nie uwidoczniono węzła wartowniczego (Fot.23) oraz gdy obraz był niepewny (Fot.24).

Śródoperacyjnie oznaczanie umiejscowienia węzła wartowniczego za pomocą ręcznego detektora promieniowania gamma i/lub znacznika barwnikowego.

W celu śródoperacyjnego oznaczenia węzła o wzmożonej kumulacji radioznacznika używano ręcznego detektora promieniowania gamma (NeoProbe, AutoSuture, USA) (Fot.25), wyposażonego w pierścień ograniczający pole wychwyty promieniowania (Fot.26).

W celu umiejscowienia węzła wartowniczego tą metodą, przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego (amputacja piersi sposobem Patey'a, leczenia oszczędzające piersi – BCT) nacinano skórę w obszarze pachy po uprzednim zaznaczeniu markerem miejsca gromadzenia znacznika w obrazie gamma-kamery stacjonarnej, i wyszukiwano obszar wzmożonego promieniowania. W przypadku gromadzenia znacznika barwnikowego szukano węzła wybarwionego na kolor zielono-niebieski (Fot. 27-29) i weryfikowano jego aktywność izotopową aparatem NeoProbe. Jeśli brak było wybarwienia dróg chłonnych, oceny dokonywano wyłącznie za pomocą gamma-kamery.

Po oznaczeniu i usunięciu węzła wartowniczego wykonywano wycięcie całego regionalnego układu chłonnego pachy w zakresie wszystkich trzech pięter. Bezpośrednio po zabiegu, na sali operacyjnej, oceniano preparat tkankowy wyszukując wszystkie węzły chłonne i weryfikowano ich aktywność izotopową aparatem NeoProbe.

W przypadku przedoperacyjnego określenia spływu chłonki w stronę węzłów piersiowych wewnętrznych u chorych Grupy I śródoperacyjnie oznaczano miejsce wzmożonego promieniowania w okolicy przymostkowej i, po usunięciu w tym miejscu części chrzęstnej żebra wyszukiwano i usuwano węzeł chłonny, określony jako węzeł wartowniczy. Standardowo usuwano węzły chłonne dołu pachowego w zakresie wszystkich trzech poziomów.

Ocena zagrożenia radiologicznego personelu biorącego udział w procedurze oznaczania węzła wartowniczego

Badaniem objęto łącznie 28 osób (lekarz podający radioznacznik, lekarze zespołu operacyjnego, pielęgniarki-instrumentariuszki oraz patolog). Uzyskano zgodę na udział w badaniu wszystkich biorących w nim udział.

Do oceny promieniowania użyto dawkomierzy pierścienkowych (Fot. 30) oraz dawkomierzy oceniających promieniowanie tła. Dawkomierze zakupiono (włącznie z dokonaniem odczytu) w Laboratorium Dozymetrii Indywidualnej i Środowiskowej Instytutu Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego w Krakowie.

Dawkomierz pierścienkowy był noszony przez osoby badane na palcu wskazującym dłoni i skierowany częścią pomiarową ku stronie dłoniowej. Pielęgniarka – instrumentariuszka nosiła dawkomierz na rękę bliższej polu operacyjnemu.

Dawkomierze były przechowywane w miejscu nie narażonym na promieniowanie zarówno przed ich użyciem jak i po każdorazowym użyciu. Każdy dawkomierz był użyty jeden raz w celu oceny pojedynczego narażenia na promieniowanie.

Pomiaru promieniowania dokonano w następujących sytuacjach: podanie izotopu o aktywności 0,5 mCi – 3-krotnie; 1,0 mCi – jednokrotnie; badanie patologiczne w dniu następnym po podaniu izotopu w dawce 0,5 mCi – 2-krotnie, ocena zagrożenia instrumentariuszki: dzień po podaniu izotopu w dawce 0,5 mCi – 2-krotnie; dzień po podaniu izotopu w dawce 1,0 mCi – jednokrotnie, 1 godzina po podaniu izotopu w dawce 0,5 mCi – jednokrotnie. Ocena zagrożenia zespołu operacyjnego: operator i I-sza asysta: dzień po podaniu izotopu w dawce 0,5 mCi – 2-krotnie, dzień po podaniu w dawce 1,0 mCi – jednokrotnie, 1 godzina po podaniu izotopu w dawce 0,5 mCi – jednokrotnie.

ETAP II

Dla oznaczenia węzła wartowniczego zastosowano metodę skojarzoną barwnikowo-izotopową oraz barwnikową.

Grupy I i II nie różniły się miejscem i sposobem podania znaczników. Różnica dotyczyła zastosowania rodzaju nośnika dla znacznika izotopowego. Jako znacznika izotopowego używano radioaktywny izotop technetu Tc^{99m} .

Grupa I

Znacznik izotopowy: Tc^{99m} , o aktywności 0,5 – 1,0 mCi (18-37 MBq), rozpuszczony w roztworze chlorku cynawego. O wielkości cząsteczek 400 – 3000 nm. Do sporządzenia radiokoloidu stosowano ^{99m}Tc -Koloid (kod: MTcK-2) otrzymywanego z Ośrodka Badawczo-Rozwojowego Izotopów POLATOM w Świerku. Radiokoloid był przygotowywany i podawany w Zakładzie Medycyny Nuklearnej AM w Gdańsku (Kierownik: prof.dr hab.med. P.Lass).

Grupa II

Znacznik izotopowy: Tc^{99m} , o aktywności 0,5 – 1,0 mCi (18-37 MBq), rozpuszczony w roztworze ludzkiej albuminy o stabilnej wielkości cząstek < 80 nm (Nanocoll, Nycomed, Italy) - 50 pacjentów

Znacznik izotopowy: Tc^{99m} , o aktywności 0,5 – 1,0 mCi (18-37 MBq), rozpuszczony w roztworze ludzkiej siarczku renu o stabilnej wielkości cząstek około 100 nm (CIS BioInternational, Cedet, France) - 39 pacjentów

Radiokoloid był przygotowywany i podawany w Zakładzie Medycyny Nuklearnej AM w Gdańsku (Kierownik: prof.dr hab.med. P.Lass).

Znacznik barwnikowy

Do oznaczania węzła wartowniczego używano 2,5% barwnika Patentblue-V (2,4-Disulfo-5-hydroxy-4',4''-bis(diethylamino)-triphenylcarbinolmononatriumsalz 50mg) (Byk-Gulden, Konstantz, Germany).

Limfoscyntygrafia

Sposób wykonania badania podany w opisie Etapu I

Śródoperacyjnie oznaczanie umiejscowienia węzła wartowniczego za pomocą ręcznego detektora promieniowania gamma i/lub znacznika barwnikowego.

Sposób wykonania badania podany w opisie Etapu I

ETAP III

Metodologia oznaczania : HER2/*neu*, Receptorów Estrogenowych, Receptorów Progesteronowych oraz Ki67:

1. Inkubacja skrawków w cieplarni w temperaturze 60°C około 12 godzin.
2. Odparafinowanie preparatów w ksylenie , a następnie przeprowadzenie przez szereg alkoholi : 99 %, 96 %, 70% do wody destylowanej. W wodzie destylowanej około 30 sekund.
3. Odsłonięcie epitopu antygenowego. Epitope Reival Solution rozcieńczono w stosunku 1 : 10 w wodzie destylowanej - pojemnik z buforem umieszczono w łaźni wodnej o temperaturze 95-99°C. Po osiągnięciu przez bufor temp 95°C umieszczono w nim preparaty i inkubowano przez 40 minut w temp. 95-99°C. -

studzenie ok.20 minut w temperaturze pokojowej - płukanie w roztworze buforowym - 10 minut (rozcieńczenie 1: 10)

4. Blokowanie aktywności endogennej peroksydazy -5 minut (3 % roztwór wody utlenionej - płukanie wodą destylowaną - płukanie w roztworze buforowym - 10 min.(rozcieńczenie 1 : 10)
5. Inkubacja z pierwotnym p/ciałem Rb a Hu Her 2 Protein - 30 minut -płukanie w roztworze buforowym - 10 minut (rozcieńczenie1 : 10)
6. Inkubacja z czynnikiem wybarwiającym - 30minut - płukanie w roztworze buforowym - 10 min (rozcieńczenie1 : 10)
7. DAB 10 minut
8. Podbarwienie jąder komórkowych hematoksyliną Meyera.

Do badań immunohistochemicznych wykorzystano materiał tkankowy utrwalony w zbuforowanym roztworze formaldehydu i zatopiony w niskotopliwej parafinie. Błoczki parafinowe były krojone na mikrotomie saneczkowym na skrawki grubości 3 mikrony, a następnie наносzone na szkiełka podstawowe pokryte 2 % roztworem silanu (APES - Sigma A 3648). Skrawki poddawano inkubacji w cieplarni w temperaturze 36°C przez 24 godziny, odparafinowano, uwadniano i wykonywano oznaczenie ekspresji następujących antygenów:

Monoclonal Mouse Anti- Human

Progesterone Receptor clone: Pg R 636

rozcieńczenie pierwotnego p/ciała 1 : 50

nr. katalogowy M 7047 - firma DAKO

Monoclonal Mouse Anti –Human

Estrogen Receptor (alpha) clone : 1 D 5

rozcieńczenie pierwotnego p/ ciała 1 : 50

nr kat. M 7047 - firma DAKO

Monoclonal Mouse Anti – Human

c- erb B-2 Oncoprotein

rozcieńczenie pierwotnego p/ciała 1 :50

nr kat. A 0485 - firma Dako

Monoclonal Mouse Anti- Human

Ki- 67 clone Ki-S5

rozcieńczenie p/ciała 1 :50

nr kat. M 7187 - firma Dako

Zastosowano następującą procedurę:

1. Obróbka termiczna preparatów w łaźni wodnej w roztworze „Target Retrieval Solution” (nr kat S- 1700 (firma DAKO). Nałożenie, pH 6,0 w temp. 99,9°C przez 20 minut
2. Studzenie preparatu w temperaturze pokojowej - 20 min.
3. Płukanie 2 x w roztworze PBS -u 10 minut
4. Zanurzenie preparatu w 3 % roztworze wody utlenionej - 10 min.
5. Płukanie 2x w roztworze PBS-u
6. Nałożenie pierwotnego p/ ciała - inkubacja 1 godzina w temperaturze pokojowej.
7. Płukanie 2x w roztworem PBS-u 10 minut
8. Nałożenie p/ ciał wiążących- biotynylowane p/ ciała anty -mysie i anty-królicze, nr kat.K -675 (firma Dako)
9. Inkubacja z p/ciałami wiążącymi w temperaturze pokojowej przez 30 minut.
10. Płukanie 2x w roztworze PBS-u 10 minut
11. Nałożenie streptawidyny połączonej z peroksydazą chrzanową nr kat.K-675 (firma DAKO) Inkubacja w temperaturze pokojowej 30 min.
12. Płukanie 2x w roztworze PBS-u 10 minut
13. Zanurzenie preparatów w roztworze diaminobenzydyny – DAB nr kat K 3468. Inkubacja w temperaturze pokojowej 10 minut
14. Płukanie pod bieżącą wodą - 10 minut
15. Barwienie w hematoksylinie Meyera - 5 minut
16. Płukanie pod bieżącą wodą - 10 minut
17. Odwodnienie, prześwietlenie i zamknięcie w balsamie kanadyjskim.

ETAP IV

Sposób oznaczania węzła wartowniczego opisano w Metodologii Etapu II. Bezpośrednio po wypreparowaniu węzła chłonnego, na sali operacyjnej lub w Zakładzie Anatomii Patologicznej (dr med. Grażyna Gulida, Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. K.Jaśkiewicz) węzeł był przekrawany wzdłuż wnikałego naczynia chłonnego (Ryc. 32).

Następnie wykonywano odcisk z obu połówek węzła bezpośrednio na szkiełko podstawowe (Ryc.33), które zanurzano w roztworze 96% alkoholu etylowego i barwiony za pomocą hematoksyliny i eozyny. Preparat był oceniany niezależnie przez

dwóch patologów (dr med. G. Gulida, dr med. A. Karmoliński) w czasie 20 – 30 minut od pobrania węzła na sali operacyjnej.

Obie części węzła chłonnego były zatapiane w 10% roztworze zbuforowanej formaliny i doprowadzano do bloku parafinowego.

Bloki parafinowe skrawano półseryjnie z kilku poziomów każdego bloku na skrawki grubości 4 mikrometrów, zawierające cały przekrój węzła chłonnego. Cięcia wykonywano w odstępach 100 – 200 μm . Otrzymane skrawki barwiono rutynowo hematoksyliną i eozyną oraz wykonano na nich odczyny immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał przeciwko cytokeratynom: AE1/AE3 (cytokeratyna pełnozakresowa, Clone AE1/AE3, DakoCytomation, Glostrup, Denmark) oraz Cam 5.2 (Cytokeratyna 8, DakoCytomation, Glostrup, Denmark). Następnie wszystkie preparaty histopatologiczne zostały ocenione przez patologa pod kątem obecności przerzutów raka.

METODY STATYSTYCZNE

Opracowanie statystyczne przeprowadzone zostało z wykorzystaniem bazy danych, w której umieszczone zostały informacje o chorych odnoszące się między innymi do następujących zmiennych: wiek, typ histopatologiczny nowotworu, stopień zaawansowania klinicznego guza (cT), histologicznego (pT), wielkości w badaniu mammograficznym (mT), obecność mikrozwapnień w obrębie zmiany nowotworowej, umiejscowienie guza w poszczególnych kwadrantach piersi, stopień złośliwości histologicznej nowotworu, stopień odgraniczenia od otaczających tkanek w badaniu palpacyjnym, ilość tkanki gruczołowej piersi według klasyfikacji Wolfe, stopień otyłości mierzony według Wskaźnika Masy Ciała (*Body Mass Index*), ocenianego według wzoru:

$$\text{BMI} = \text{waga (kg)} / [\text{wzrost (m)}]^2$$

Informacje odnośnie węzła wartowniczego dotyczyły liczby znajdowanych WW w poszczególnych rodzajach metody, ilości wyników fałszywie ujemnych i fałszywie dodatnich, naciekania torebki węzła przez nowotwór, obecności zatorów nowotworowych w naczyniach limfatycznych, umiejscowienia węzła wartowniczego w poszczególnych grupach regionalnego spływu chłonki, ilości znalezionych WW, wartości aktywności izotopowej WW, innych węzłów i tła. Dane dotyczące badania limfoscyntrygraficznego: uwidocznienie lub brak WW.

Dane dotyczące markerów nowotworowych: HER-2/*neu*, Ki67, receptory estrogenowe, receptory progesteronowi, indeks mitotyczny

Przyjęto, że:

- Wynik fałszywie ujemny (FN – *ang. false negative*) stwierdza się, gdy w WW nie wykryto przerzutów nowotworowych, podczas gdy występowały one w innych węzłach chłonnych
- Wynik fałszywie dodatni (FP – *ang. false positive*) stwierdza się, gdy w badaniu węzła wartowniczego wykonywanym w trybie śródoperacyjnym stwierdza się obecność zmian przerzutowych, których późniejsze dokładne badanie barwnikowe nie potwierdza
- Wynik prawdziwie ujemny (TN – *ang. true negative*) stwierdza się, gdy w WW i w pozostałych węzłach chłonnych, nie wykryto przerzutów nowotworowych
- Wynik prawdziwie dodatni (TP – *ang. true positive*) stwierdza się, gdy w WW wykryto przerzuty nowotworowe. Pozostałe węzły mogą lub nie zawierać przerzuty raka

Ocena badanego węzła wartowniczego została określona w odniesieniu do tradycyjnej metody oceny wyciętych węzłów chłonnych (barwienie hematoksyliną i eozyną, badania immunohistochemiczne) za pomocą następujących wskaźników: czułość, swoistość, dodatnia i ujemna zdolność predykcyjna, przydatność kliniczna, wskaźnik wyników fałszywie ujemnych.

Czułość (*ang. sensitivity*) – iloraz wyników prawdziwie dodatnich i sumy wyników prawdziwie dodatnich i prawdziwie ujemnych ($TP/TP+FN$).

Swoistość (*ang. sensibility*) – iloraz wyników prawdziwie ujemnych i sumy wyników prawdziwie ujemnych i fałszywie dodatnich ($TN/TN+FP$).

Wartość predykcyjna dodatniego wyniku testu (PPV - *ang. positive predictive value*) – iloraz wyników prawdziwie dodatnich i sumy wyników prawdziwie dodatnich i fałszywie dodatnich ($TP/TP+FP$).

Wartość predykcyjna ujemnego wyniku testu (NPV - *ang. negative predictive value*) – iloraz wyników prawdziwie ujemnych i sumy wyników prawdziwie ujemnych i fałszywie ujemnych ($TN/TN+FN$).

Odsetek wyników fałszywie ujemnych (FNR - *ang. false negative rate*) - iloraz wyników fałszywie ujemnych do liczby chorych, u których stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych

Dokładność (ACC - *ang. accuracy*) – iloraz sumy wyników prawdziwie dodatnich i prawdziwie ujemnych przez całkowitą liczbę chorych.

Wskaźnik Wyników Fałszywie Ujemnych (WWFU) – iloraz wyników fałszywie ujemnych (FNR - *ang. false negative rate*) i całkowitej liczby chorych ze stwierdzonymi przerzutami do węzłów chłonnych

Analizowane zmienne weryfikowano testem Kołmogorowa-Smirnowa na obecność rozkładu normalnego zmiennych. W przypadku zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym porównywano ich średnie z zastosowaniem testu t-Studenta. Zmienne kategoryzowane, które nie miały cech rozkładu normalnego porównywano za pomocą tabel wieloznacznych oraz testu χ^2 wg Pearsona, a w przypadku małych liczebności grup zastosowano test dokładny Fishera lub poprawkę Yates'a. Zmienne ciągłe, które nie miały cech rozkładu normalnego porównywano za pomocą testu nieparametrycznego U-Manna-Whitney'a. Wpływ na zmienne dichotomiczne oceniano za pomocą matematycznego modelu regresji logistycznej.

Korelacje między zmiennymi, które nie miały cech rozkładu normalnego oceniano za pomocą metod nieparametrycznych korelacji rang Spearmana i korelacji rang Kendalla.

Wszystkie cechy, które poddawano analizie jednoczynnikowej były następnie oceniane pod kątem zależności między sobą. Analizę wieloczynnikową przeprowadzono w oparciu o model proporcjonalnego ryzyka (model wieloczynnikowy Cox'a).

W przeprowadzonych testach statystycznych przyjęto błąd I rodzaju na poziomie 0,05 (poziom istotności statystycznej testów $\alpha=0,05$). Nie stosowano poprawek dla wielokrotnego testowania.

Obliczenia wykonano wykorzystując programy komputerowe StatSoft Statistica 6.0 oraz SPSS 9.0 w wersjach dla Windows.

WYNIKI

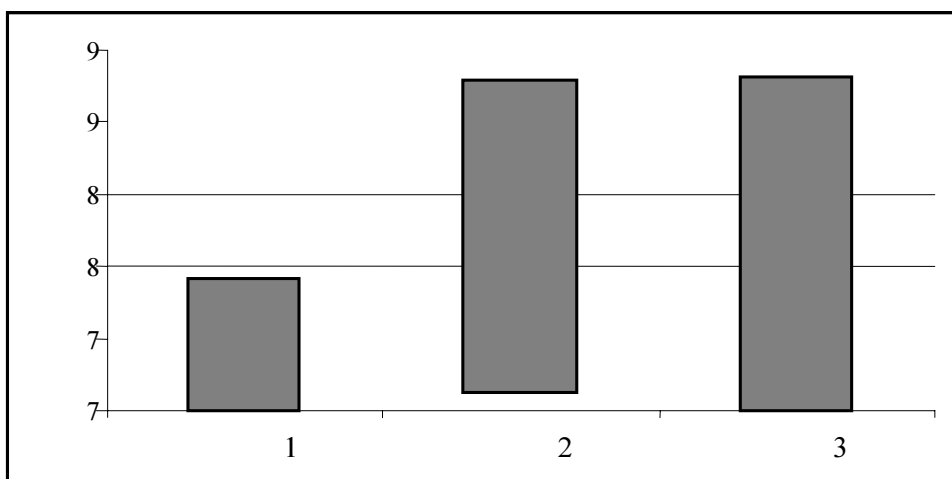
ETAPI

Najniższy odsetek znalezionych węzłów wartowniczych zaobserwowano w pierwszej badanej grupie chorych (Grupa I), w której WW był oznaczony **metodą barwnikowo-izotopową, przy podaniu radioznacznika i barwnika przyguzowo**. Odsetek ten wynosił 79,4%, podczas gdy w Grupie II (**metoda jedynie barwnikowa, znacznik podawany przyotoczkowo, śródskórnienie**) wynosił on 91,7%, zaś w Grupie III (**metoda skojarzona, barwnikowo-izotopowa, podanie znaczników śródskórnienie przyotoczkowo**) – 93,1% (Ryc.8).

Analogicznie odsetek niepowodzeń w znajdowaniu WW wynosił w Grupach I, II i III odpowiednio 21,6%, 8,3%, 6,9% (Tab. XV). Zaobserwowano znaczące statystycznie różnice pomiędzy wynikami Grupy I i II ($p=0.01$) oraz I i III ($p=0.02$). Nie obserwowano różnicy istotnej statystycznie ($p=0.76$) pomiędzy wynikami Grupy II i III.

Ryc. 8 Prawdopodobieństwo znalezienia węzła wartowniczego w zależności od zastosowanej metody badania

Ryc. 8 *Probability of sentinel node finding according to identification method*



- Grupa I: 79,8%
- Grupa II: 91,7%
- Grupa III: 93,1%

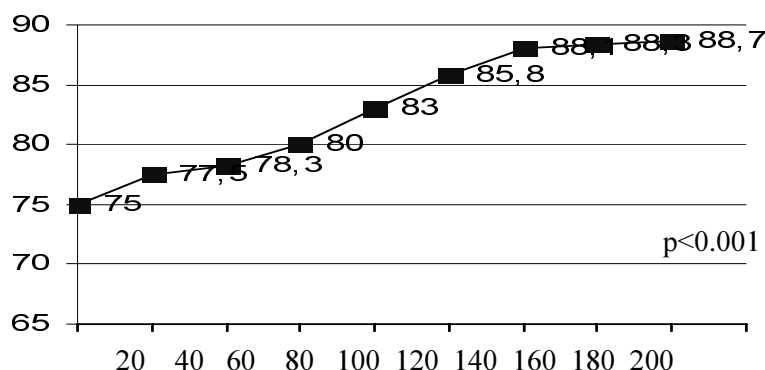
Tab. 15 Odsetek niepowodzeń w identyfikacji węzła wartowniczego w zależności od zastosowanej metody

Tab. 15 *Sentinel node biopsy: The false identification results according to method*

	Grupa I	Grupa II	Grupa III
% niepowodzeń (Failure percentage)	21,2% (11/52)	6/72 (8,3%)	5/72 (6,9%)
Zależność statystyczna (Statistical analysis)	p=0.01 (Grupa I vs Grupa II)		
	p=0.76 (Grupa II vs Grupa III)		
	p=0.02 (Grupa I vs Grupa III)		

Ryc. 9. Prawdopodobieństwo zidentyfikowania węzła wartowniczego w zależności od doświadczenia

Fig. 9. *Probabilisty of sentinel node finding according to surgeon's experience*

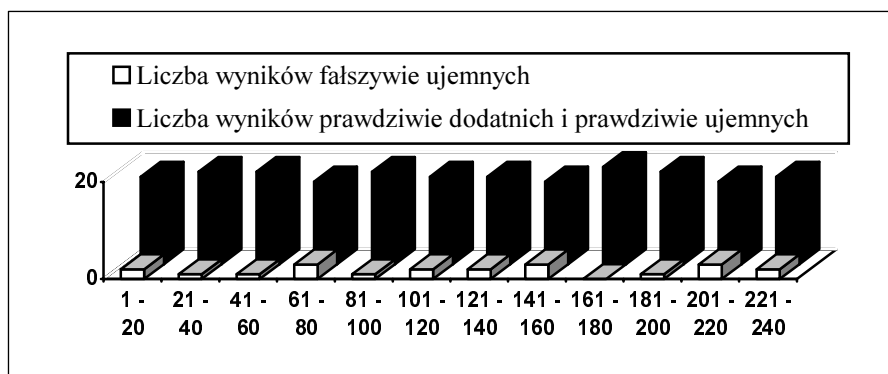


Zaobserwowano wzrost skuteczności identyfikacji WW wraz z liczbą wykonywanych zabiegów w całości badanej grupy pacjentów. Prawdopodobieństwo znalezienia WW wzrastało wraz z liczbą wykonanych zabiegów ($p < 0.001$)

Przedstawione dane dotyczące wyników krzywej uczenia wymagają komentarza. Wyniki zastosowanej do identyfikacji WW metody barwnikowej, sama (Grupa II) lub w skojarzeniu z metodą izotopową (Grupa I i Grupa III) nie ulegały zmianie w całym okresie prowadzenia badań wszystkich Etapów. Poniżej (Ryc. 10) przedstawiono liczbę wyników fałszywie ujemnych w kolejnych 2-osobowych grupach chorych. Wyniki nie różniły się istotnie od siebie ($p = 0.81$) bez względu na nabywane doświadczenie Zespołu w identyfikacji WW.

Ryc. 10 Liczba wyników fałszywie ujemnych w kolejnych grupach chorych. Metoda barwnikowa

Fig. 10 Number of False Negative cases in following patient's groups. Blue-dye method



Tab.16 Liczba wyników fałszywie ujemnych w kolejnych grupach chorych. Metoda barwnikowa.

Tab.16 False negative results in the following patients groups Blue-dye method

0-20	21-40	41-60	61-80	81-100	101-120	121-140	141-160	161-180	181-200	201-220	221-240
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

0 – wynik prawdziwy (prawdziwie dodatni lub prawdziwie ujemny)

0 - positive result (true positive or true negative)

1 – wynik fałszywie ujemny 1 – false negative result

Tab.17 Odsetek identyfikacji WW w zależności od metody – krzywa uczenia

Tab.17 Lymph nodes identification percentage according to used metod – learning curve

Liczba wykonanych zabiegów (Number of sentinel node biopsies)	20	40	60	72 chorych
Grupa I	75,0	77,5	78,3 (52 chorych)	
Grupa II	75,0	90	93,3	91,7
Grupa III	90,0	90	91,7	93,1

Poddano ocenie wpływ dodania techniki izotopowej do barwnikowej (Grupa III) przy tym samym miejscu podania (śródkórnio, przytoczkowo) jak w Grupie II. U 67 chorych, u których zidentyfikowano węzeł wartowniczy, u 4 (6%) węzeł ten nie wybarwił się i został znaleziony jedynie dzięki metodzie izotopowej. Prawdopodobieństwo znalezienia WW w Grupie III wynosiło (jak podano powyżej) 93,1%, ale biorąc pod uwagę jedynie węzły, które uległy wybarwieniu, prawdopodobieństwo ich identyfikacji wynosiło 87,5% (63/72)

W Grupie I za pomocą metody barwnikowej i izotopowej WW oznaczono w 34 przypadkach (83%). Węzły nie zawierały barwnika i zostały oznaczone jedynie metodą izotopową u 6 chorych (14,6%) zaś u jednego chorego węzeł wartowniczy zawierał jedynie barwnik bez aktywności izotopowej (2,4%). Dane przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Oznaczenie węzłów wartowniczych w zależności od sposobu identyfikacji w Grupie I i III (metoda skojarzona barwnikowo-izotopowa)

Tab. 18. Sentinel node biopsy according to identification metod in Group I and III (blue dye/isotope method)

Sposób identyfikacji WW (SN identification technique)	Grupa I (41=100%)	Grupa III (67=100%)
Barwnikowy (Blue-dye)	1 (2,4%)	0
Izotopowy (Isotope)	6 (14,6%)	4 (6,0%)
Barwnikowo-izotopowy (Blue-dye/Isotope)	34 (83,0%)	63 (94,0%)

Ocena badania limfoscintygraficznego, które wykonano u wszystkich chorych Grupy I i Grupy II, wykazała znamiennej zależność pomiędzy uwidocznieniem węzła wartowniczego i oznaczeniem jego rzutu na skórę a prawdopodobieństwem jego identyfikacji śródoperacyjnej. Wyniki przedstawiono w Tab.19. W przypadku uwidocznienia węzła wartowniczego został on zidentyfikowany śródoperacyjnie u 38/41 chorych (92,7%) w Grupie I i u 65/67 (97%) w Grupie III. W grupie osób, u których

nie uzyskano uwidocznienia WW w limfoscynigrafii lub obraz był niepewny, prawdopodobieństwo znalezienia tego węzła wynosiła 27,3% w Grupie I i 60% w Grupie III. Różnice w identyfikacji WW w zależności od jego uwidocznienia w obrazie badania scyntygraficznego były istotne i wynosiły $p<0.001$ i $p<0.001$ odpowiednio dla obu Grup, bez względu na technikę badania (przyguzowo vs przytoczkowo).

Tab. 19 Zależność pomiędzy uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie limfoscyntygraficznym a prawdopodobieństwem jego identyfikacji w trakcie zabiegu operacyjnego.

Tab. 19 *Correlation between sentinel lymph node identification in lymphoscintigraphy and probability of identification during surgery*

Wynik limfoscyn- igrafii (Lymphoscintigraphic assessment)	WW uwidoczniony (SN identified)	Brak uwidocznienia WW (SN unidentified)	p
Grupa I	92,7%	27,3%	$p<0.001$
Grupa III	97,0%	60,0%	$p<0.001$

Następnym ocenianym czynnikiem była liczba wyników fałszywie ujemnych (WFU) w zależności od zastosowanej metody. W Grupie I obserwowano jeden WFU (1,9%), w Grupie II – 7 (9,7%), zaś w Grupie III – 2 (2,8%). Stwierdzono istotną różnicę w zakresie liczby wyników fałszywie ujemnych na niekorzyść metody barwnikowej. Różnica ta była istotna zarówno w odniesieniu do Grupy I jak i Grupy III ($p<0.001$ dla obu porównań). Obliczono także Wskaźnik Wyników Fałszywie Ujemnych (WWFU), który wynosił dla Grupy I, II i III odpowiednio 8,3%, 30,4% oraz 7,7%. Stwierdzono istotną różnicę na niekorzyść Grupy, w której oceniano jedynie metodą barwnikową. Wyniki przedstawiono w Tab.20.

Tab.20. Wyniki fałszywie ujemne w zależności od techniki oznaczania węzła wartowniczego

Tab.20. *False negative results according to sentinel node identification method*

	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Ilość wyników fałszywie ujemnych	1/52	7/72	2/72
% wszystkich badań	1,9	9,7	2,8
WWFU	8,3	30,4	7,7
Różnica statystyczna	$p<0.001$		
		$p<0.001$	

Tab.21. Charakterystyka przerzutów do WW w poszczególnych Grupach chorych.

Tab.21. *Lymph nodes metastases characteristics in patients subgroups*

	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Średnia ilość WW (Average number of SNs)			
WW w obrębie dołu pachowego (SN in axilla)	40	65	59
WW z przerzutami raka w dole pachowym (Axillar SN with metastases)	8	16	21
WW poza pachą (WPW i WN) SNs out of axilla)	1	n.o.	1
WW z przerzutami raka w WPW lub/i WN Metastased SN out of axilla	1	n.o.	n.o.
WW w dole pachowym i WPW lub/i WN SNs in axilla or/and out of axilla	5	n.o.	7
WW z przerzutami raka w dole pachowym lub/i w WPW lub/i WN Metastased SN in axilla or/and out of axilla	9	n.o.	n.o.
WW (+) w dole pachowym i WW (-) poza pachą (SN (+) in axilla and SN (-) out of axilla)	8	n.o.	n.o.
WW (+) w dole pachowym i WW (+) poza pachą (SN (+) in axilla and SN(+) out of axilla)	0	n.o.	n.o.
WW (-) w dole pachowym i WW (+) poza pachą SN (-) in axilla and SN (+) out of axilla	1	n.o.	n.o.
% przerzutów do WW % metastased SNs	22,0% (9/41)	24,6% (16/65)	31,3% (21/67)

WPW - węzły piersiowe wewnętrzne (internal mammary nodes)

WN - węzły nadobojczykowe (supraclavicular nodes)

n.o. - nie oznaczano (not assessed)

WW (+) - przerzuty raka w węzle wartowniczym (metastased sentinel node)

s.n. - statystycznie nieistotna różnica (statistically insignificant)

Analiza statystyczna nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy liczbą przerzutów do węzłów wartowniczych pomiędzy badanymi Grupami.

Na podstawie uzyskanych wyników badania określono następujące parametry dotyczące poszczególnych metod oznaczania węzła wartowniczego: Czułość, Wartość predykcyjna dodatniego wyniku testu (PPV), Wartość predykcyjna ujemnego wyniku testu (NPV), Dokładność oraz Specyficzność metody. Wyniki przedstawiono w Tab. 22 i Tab.23.

Tab.22 Parametry statystyczne ocenianych metod oznaczania węzła wartowniczego

Tab.22 *Statistical parameters of estimated sentinel nodes identification methods*

	Grupa I	Grupa II	Grupa III
CZUŁOŚĆ	92%	72%	91%
PPV	100%	100%	100%
NPV	96%	81%	95%
DOKŁADNOŚĆ	97,6%	89,4%	97,0%

Tab.23. Ocena specyficzności metody identyfikacji węzła wartowniczego

Tab.23. *Specificity evaluation of sentinel lymph node identification method*

	SPECYFICZNOŚĆ (SPECIFICITY)
Grupa I	97,6%
Grupa II	89,4%
Grupa III	97,9%

Specyficzność:

Grupa I vs Grupa II: $p < 0.01$

Grupa III vs Grupa II: $p < 0.01$

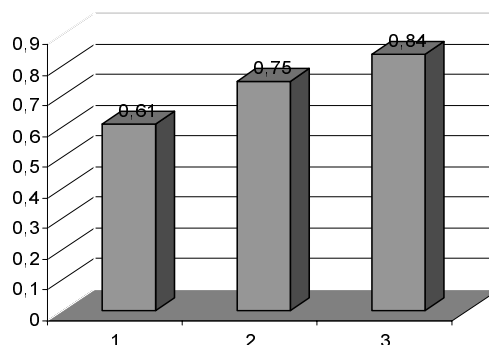
Ze względu na ocenę dwóch różnych, ważnych parametrów metod oznaczania węzła wartowniczego – ilość zidentyfikowanych WW oraz ilość wyników fałszywie ujemnych – w oddzielny sposób, trudno wiarygodnie ocenić metodę pod względem tych czynników, które są zależne od siebie. W związku z tym wprowadziłem nowy parametr oceniający te dwa czynniki jednocześnie: Wskaźnik Wiarygodności Metody (WWM) (*Credibility Method Rate* – CMR):

$$WWM = \frac{\text{Ilość chorych ze znalezionymi WW} \times \text{suma wyników Prawdziwie Dodatnich i Prawdziwie Ujemnych}}{[\text{Ilość badanych chorych}]^2}$$

Wskaźnik ten umożliwia, analizując najistotniejsze elementy tej metody, porównywanie wyników uzyskiwanych w grupach chorych, u których stosowano różne modyfikacje identyfikacji węzła wartowniczego. Na podstawie tego wzoru oszacowano WWM, który wynosił dla Grupy I 0.61, dla Grupy II 0.75 i dla Grupy III 0,84. Graficznie wskaźniki przedstawiono na Ryc. 11.

Ryc. 11 Wskaźnik Wiarygodności Metody oznaczony dla poszczególnych metod oznaczania węzła wartowniczego w badaniu Etapu I: 1 – Grupa I, 2 – Grupa II, 3 – Grupa III

Fig. 11 *Credibility Metod Rate appointed for each methods of sentinel node identification in Stage I: 1-Group I, 2 – Group II, 3 – Group III*



W zależności od umiejscowienia guza w poszczególnych kwadrantach piersi oceniono odsetek niepowodzeń w identyfikacji WW w obszarze dołu pachowego. W przypadku umiejscowienia guza w kwadrantach zewnętrznych (Górny-Zewnętrzny, Dolny-Zewnętrzny i pogranicze obu tych kwadrantów) odsetek ten wynosił 7,4% dla chorych wszystkich badanych Grup. W przypadku umiejscowienia w obrębie kwadrantów przyśrodkowych (Górny-Przyśrodkowy, Dolny-Przyśrodkowy i pogranicze obu tych kwadrantów) aż u 17,6% chorych nie znaleziono węzła wartowniczego w pasze. Różnica ta była znamienna i wynosiła $p=0.02$ (Tab. XXIV)

Tab.24. Zależność pomiędzy umiejscowieniem guza w kwadrantach piersi a prawdopodobieństwem niepowodzeń w identyfikacji węzłów wartowniczych w obrębie dołu pachowego.

Tab.24. *Correlation between tumour localization in breast quadrants and failures number in sentinel lymph nodes identification in the axilla*

Umiejscowienie guza (Tumour localization)	n	Liczba niepowodzeń w identyfikacji WW (Number of SNs identification failure)	%	p
Kwadranty zewnętrzne (Outer quadrants)	121	9	7,4	p=0.02
Kwadranty wewnętrzne (Inner quadrants)	74	13	17,6	

W Grupie I w przypadku identyfikacji umiejscowienia węzła wartowniczego w obrębie okolicy przymostkowej (węzły piersiowe wewnętrzne) u 5 chorych wykonano zabieg wycięcia WW z tej okolicy.

Na podstawie badania barwnikowego w Grupie II oceniano jedynie węzły chłonne dołu pachowego. Kierunek spływu chłonki na podstawie wyników badania limfoscyntygraficznego oceniono w Grupie I i Grupie III. Kierunek w stronę innych aniżeli pachowe węzłów (piersiowe wewnętrzne, nadobojczykowe) stwierdzono u 6 pacjentek Grupy I i 7 z Grupy III. Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0.443$). Oceniono także odsetek identyfikacji węzłów wartowniczych w obrębie dołu pachowego. W przypadku zastosowania metody przyguzowego podawania radioznacznika WW zidentyfikowano w tym obszarze u 75,0% chorych, podczas gdy po podaniu przytoczkowym odsetek ten wynosił 93,1%. Różnica była istotna ($p=0.004$). (Tab.25).

Tab.25. Ocena kierunku spływu chłonki według wyników badania limfoscyntygraficznego

Tab.25. Evaluation of the lymph drainage direction according to lymphoscintigraphy assessment

Kierunek spływu chłonki (Lymph flow direction)	Grupa I	Grupa III	p
Węzły okolicy dołu pachowego (Axillar region)	40/52	67/72	$p=0.004$
Węzły piersiowe wewnętrzne (Parasternal region)	5	7	$p=0.443$
Węzły nadobojczykowe (Supraclavicularis region)	1		

Ocenie poddano także liczbę znalezionych WW w zależności od techniki podania radioznacznika. Ogółem zidentyfikowano 48 WW (od 1 do 3) u pacjentów Grupy I (średnio 1,2), 77 w Grupie II (średnio 1,2) oraz 83 w Grupie III (średnio 1,24). Różnica pomiędzy Grupami nie była znamienna ($p=0.17$). Wyniki przedstawiono w Tab.26.

Tab. 26. Liczba zidentyfikowanych węzłów wartowniczych u poszczególnych chorych w zależności od metody identyfikacji

Tab. 26. The number of sentinel nodes identified in particular patients according to identification method

Ilość znalezionych WW (Number of SNs identified)	Grupa I	Grupa II	Grupa III
1	36	56	54
2	2	5	10
3	3	4	3
	$p=0.17$		
Węzeł wartowniczy nie zidentyfikowany (Number of cases with SNs unidentified)	11	7	5
Razem (All)	52	72	72

Węzły wartownicze u chorych w Grupie I i III były oceniane według definicji, która zakładała, że w metodzie izotopowej węzłem wartowniczym jest ten o najwyższej aktywności izotopowej w stosunku do innych węzłów i tła. Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy liczbą zidentyfikowanych WW w Grupie III i Grupie II, ocenianej jedynie metodą barwnikową. W obu tych Grupach technika podawania znacznika była jednakowa: śródskórnie, przytoczkowo. Poddano analizie liczbę zidentyfikowanych węzłów chłonnych mających wyższą aktywność aniżeli pozostałe węzły chłonne, ale wyraźnie niższą aniżeli węzły wartownicze. Węzły te nazwano węzłami „powartowniczymi” dla odróżnienia ich od pozostałych węzłów.

Po dodaniu do analizowanego materiału węzłów opisanych jako „powartownicze” stwierdzono istotną różnicę w liczbie zidentyfikowanych węzłów w stosunku do wyników uzyskanych w Grupie II (Tab.27). Zidentyfikowano 23 węzły powartownicze, co zwiększyło średnią liczbę zidentyfikowanych węzłów w Grupie III do 106 (Grupa IIIa). Średnia liczba wynosiła 1,6 w porównaniu do 1,2 w Grupie II.

Tab.27. Porównanie ilości węzłów chłonnych oznaczonych jako wartownicze po dodaniu do wyników Grupy III węzłów oznaczonych jako powartownicze (Grupa IIIa)

Tab.27. *Comparison of the lymph nodes number marked as sentinel after addition to the Group III outcomes of post-sentinels nodes (Group IIIa)*

Ilość znalezionych WW (Number of SNs identified)	Grupa II	Grupa III	Grupa IIIa
1	56	54	38
2	5	10	20
3	4	3	8
4	0	0	1
Zależność statystyczna (Statistical significancy)	p=0.17		
	p<0.01		

Analiza wyników aktywności izotopowej węzłów wartowniczych, węzłów powartowniczych oraz pozostałych węzłów chłonnych ocenianych in vivo wykazała znaczące różnice pomiędzy węzłami wartowniczymi i powartowniczymi ($p<0.001$) oraz pomiędzy węzłami powartowniczymi a pozostałymi węzłami chłonnymi ($p<0.001$). Średni poziom promieniowania mierzony w liczbie impulsów promieniowania gamma w ekspozycji 10-sekundowej wynosił dla węzłów wartowniczych 4,370 (od 320 do 25.600), dla węzłów powartowniczych 1,382 (od 170 do 3,800) i dla pozostałych węzłów 215 (od 7 do 890) (Tab.28, Ryc. 12).

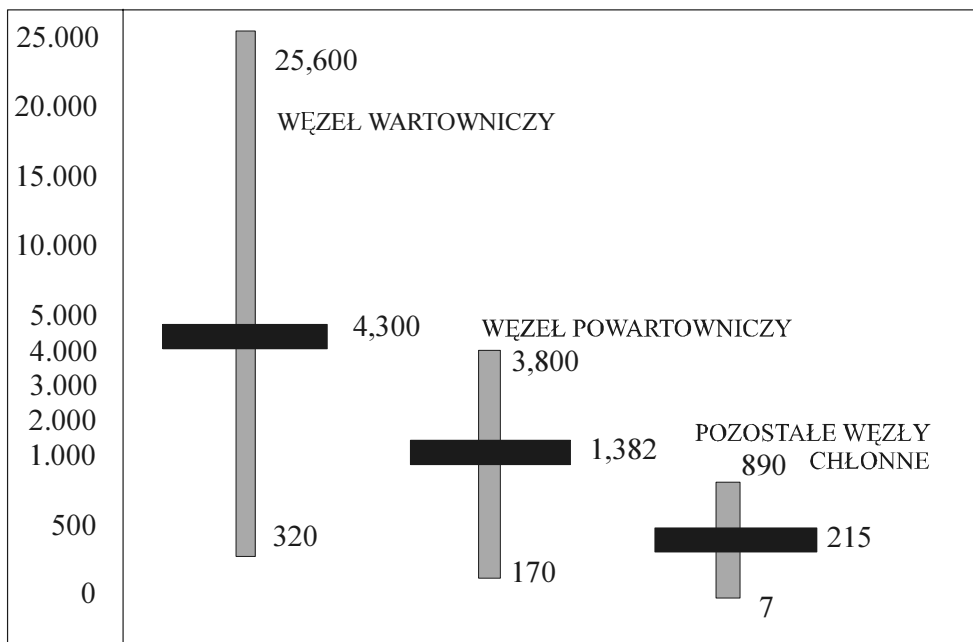
Tab.28. Średnia aktywność izotopowa poszczególnych badanych grup węzłów chłonnych

Tab.28. *The mean isotope activity of the particular evaluated lymph nodes groups*

	Węzeł wartowniczy (Sentinel node)	Węzeł powartowniczy (Post-sentinel node)	Pozostałe węzły chłonne (Other nodes)
Ilość impulsów promieniowania gamma mierzonych w ekspozycji 10-skundowej (Isotope activity in 10-sec periods)	4,370 (320 – 25,600)	1,382 (170 – 3,800)	215 (7 – 890)
Zależność statystyczna	p<0.001		p<0.001

Ryc.12 Wykres graficzny wartości poziomu aktywności izotopowej badanych węzłów w ekspozycji 10-sekundowej (Grupa III).

Fig.12 *The graphic of the level of isotope activity in nodes in the exposition 10-second (Group III)*



Następnym zagadnieniem, które poddano analizie była ocena wpływu parametrów klinicznych na identyfikację węzła wartowniczego w poszczególnych Grupach chorych, w zależności od zastosowanej techniki. Do parametrów klinicznych zaliczono: Indeks Masy Ciała (BMI – *Body Mass Index*), wielkość guza w badaniu klinicznym (cT), wielkość guza w badaniu mammograficznym (mT), wielkość guza określona w badaniu histopatologicznym (pT), gęstość tkanki gruczołowej ocenianej

na podstawie obrazów mammografii według klasyfikacji Wolfe, zarys guza w badaniu palpacyjnym, stopień złośliwości histopatologicznej według skali Richardson-Bloom oraz typ histopatologiczny nowotworu. Wyniki przedstawiono w Tab.29. Analiza statystyczna nie wykazała wpływu wieku na proces identyfikacji WW, a także brak wpływu wielkości guza ocenianej zarówno w badaniu klinicznym, na podstawie zdjęć mammograficznych oraz w badaniu patologicznym. Podobne wyniki uzyskano odnośnie ilości tkanki gruczołowej ocenianej na podstawie klasyfikacji Wolfe oraz typu histopatologicznego raka piersi. Wyraźny zarys guza w badaniu palpacyjnym był czynnikiem wpływającym na identyfikację WW w Grupie I ($p=0.02$) i Grupie III ($p=0.04$), ale nie stwierdzono takiej zależności w Grupie II. Jedynie w Grupie III zaobserwowano ujemny wpływ zwiększającego się BMI na powodzenie w identyfikacji węzła wartowniczego ($p=0.04$). (Ryc. 13). Stopień złośliwości histopatologicznej nie miał wpływu na proces identyfikacji WW w Grupie I, był na granicy istotności ($p=0.07$) w Grupie II i miał wyraźny wpływ w Grupie III ($p<0.01$).

Tab.29. Czynniki wpływające na proces identyfikacji węzła wartowniczego w zależności od zastosowanej techniki jego identyfikacji

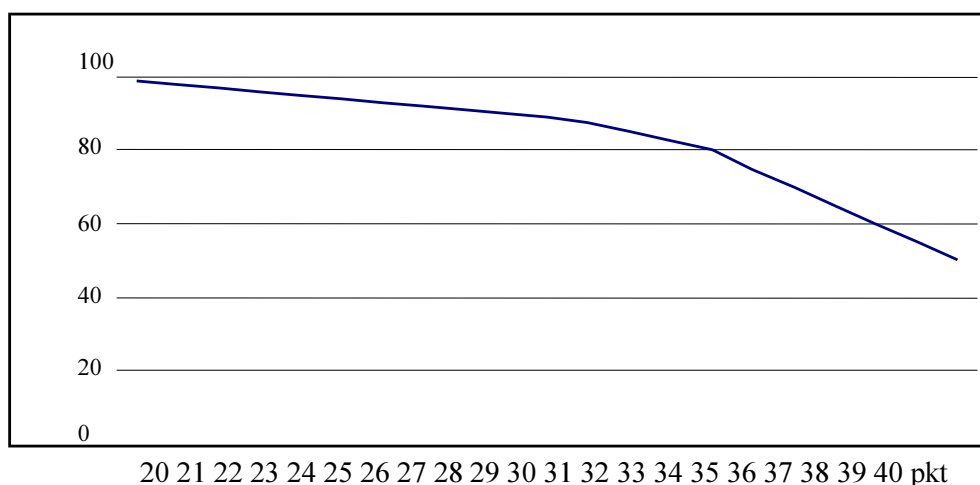
Tab.29. *Factors affecting the sentinel lymph node identification process according to method of identification*

Czynnik (Factor)	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Wiek (Age)	0.41	0.60	0.37
BMI	0.13	0.28	0.04
cT	0.72	0.47	0.14
mT	0.66	0.38	0.65
pT	0.34	0.89	0.49
% tkanki gruczołowej w piersi (Breast density)	0.82	0.33	0.22
Wyraźny zarys guza w badaniu palpacyjnym (Tumour border in clinical assessment)	0.02	0.85	0.04
Stopień złośliwości histologicznej (Histological grade)	0.57	0.07	0.04
Typ histologiczny guza (Histological tumour's type)	0.44	0.84	0.16

Ryc. 13 Zależność pomiędzy Indeks Masy Ciała (BMI) a prawdopodobieństwem identyfikacji WW u chorych w Grupie III

Fig. 13 Relation between the Body Mass Index (BMI) and probability of sentinel node identification (Group III)

$p=0.04$



Wyżej wymienione czynniki wpływające na proces identyfikacji węzła wartowniczego, w zależności od zastosowanej techniki jego identyfikacji, były oceniane także pod kątem wpływu na ich zajęcie przez przerzuty raka. Wyniki przedstawiono w Tab.30.

Nie obserwowano wpływu takich czynników jak wiek, Indeks Masy Ciała (BMI), ilość tkanki gruczołowej w piersi i typ histologiczny guza. Wielkość guza w badaniu klinicznym nie miała wpływu na obecność zmian w węzłach wartowniczych w Grupie I i III. W ocenie mammograficznej wielkość guza miała wpływ na obecność przerzutów raka w WW w Grupie I ($p=0.005$). W Grupie II jedynie wielkość guza określona w badaniu klinicznym miała związek z obecnością przerzutów ($p=0.05$). Natomiast wielkość guza w piersi w badaniu histopatologicznym miała wpływ na zajęcie WW w Grupie I i Grupie III ($p<0.001$ i $p<0.01$). Stopień złośliwości histologicznej guza miał wpływ na obecność przerzutów w WW w Grupie II ($p<0.001$) i Grupie III ($p=0.018$). W Grupie I zależność ta była na granicy istotności ($p=0.06$).

Tab.30. Czynniki wpływające na obecność przerzutów do węzłów wartowniczych w zależności od techniki jego identyfikacji

Tab.30. Factors affecting cancer metastases into sentinel node according to identification metod

Czynnik (Factor)	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Wiek (Age)	0.18	0.72	0.47
BMI	0.48	0.98	0.15
cT	0.08	0.05	0.22
mT	0.005	0.72	0.10
pT	< 0.001	0.22	< 0.01
% tkanki gruczołowej w piersi (Breast density)	0.72	0.37	0.38
Stopień złośliwości histologicznej (Histological grade)	0.06	< 0.001	0.018
Typ histologiczny guza (Histological tumour's type)	0.42	0.83	0.77

W Tab.31 przedstawiono zależność pomiędzy wielkością guza a obecnością przerzutów do węzłów wartowniczych. Uzyskane wyniki wskazują na statystycznie istotną różnicę w aspekcie istniejących przerzutów pomiędzy guzami do 10 mm (T1a, T1b) a guzami o większej średnicy (T1c i T2).

Tab.31. Zależność pomiędzy wielkością guza w piersi a obecnością przerzutów do węzłów wartowniczych.

Tab.31. Correlation between the tumour size and cancer metastases in sentinel lymph nodes

Grupa chorych według wielkości guza (Patients Group according to tumour size)	Wielkość guza według klasyfikacji TNM (Tumour size according to TNM Classification)	Przerzuty do węzłów wartowniczych (Metastases to sentinel nodes)
A	T1a, T1b	2,6 %
B	T1c	15,5 %
C	T2	27,9 %

A vs B p=0.053

A vs C p=0.028

A vs B+C p=0.007

B vs C p=0.095

W Tab.32. przedstawiono wyniki badań narażenia na promieniowanie jonizujące personelu biorącego udział w procesie oceny węzła wartowniczego metodą izotopową. Badaniu poddano 20 osób, z czego wyniki uzyskano u 18 (u 2 osób stwierdzono błędy metodologii pomiaru). Przed wykonaniem badania uzyskano świadomą zgodę każdej badanej osoby na udział w nim.

Uzyskane wyniki wykazują brak uchwytynego narażenia na promieniowanie po podaniu izotopu radioaktywnego technetu Tc^{99m} w dawce 0,5 – 1,0 mCi na każdym etapie narażenia na ekspozycję. W jednym przypadku wskazanie dawkomierza nie-

znacznie przekraczało wartość tła naturalnego, ale mieściło się w granicach błędu pomiarowego. Uzyskane wyniki wykazały brak przekroczenia progu czułości miernika (0,02 mSv) w pojedynczym narażeniu na ekspozycję promieniowania. Nie stwierdzono różnicy w narażeniu personelu wykonującego zabieg zarówno w dniu po podaniu izotopu jak i w dniu, w którym podano izotop (izotop podany na 1 godzinę przed rozpoczęciem operacji).

Tab.32. Materiał i wyniki badań narażenia na promieniowanie personelu biorącego udział w procesie oznaczania węzła wartowniczego

Tab.32. The material and results of the radiation exposure evaluation of medical staff taking part in the sentinel lymph node identification process

Badana osoba	Nr detektora	Hp (0,07)* (mSv)	Uwagi
Lekarz podający izotop	P-162	< 0,02	Dawka 0,5 mCi
Lekarz podający izotop	P-163	< 0,02	Dawka 1,0 mCi
Lekarz podający izotop	P-164	< 0,02	Dawka 0,5 mCi
Lekarz podający izotop	P-171	< 0,02	Dawka 0,5 mCi
Patolog	P-160	< 0,02	Dzień po podaniu dawki 0,5 mCi
Patolog	P-178	< 0,02	Dzień po podaniu dawki 0,5 mCi
Instrumentariuszka	P-167	0,05	Dzień po podaniu dawki 0,5 mCi
Instrumentariuszka	P-173	< 0,02	1 godz po podaniu dawki 0,5 mCi
Instrumentariuszka	P-174	< 0,02	Dzień po podaniu dawki 1,0 mCi
Instrumentariuszka	P-179	< 0,02	Dzień po podaniu dawki 0,5 mCi
Chirurg-operator	P-165	< 0,02	Dzień po podaniu dawki 1,0 mCi
Chirurg-operator	P-169	< 0,02	Dzień po podaniu dawki 0,5 mCi
Chirurg-operator	P-175	< 0,02	Dzień po podaniu dawki 0,5 mCi
Chirurg-operator	P-176	< 0,02	1 godz po podaniu dawki 0,5 mCi
Chirurg-asysta	P-168	< 0,02	Dzień po podaniu dawki 0,5 mCi
Chirurg-asysta	P-170	0,00	Dzień po podaniu dawki 0,5 mCi
Chirurg-asysta	P-172	0,00	1 godz po podaniu dawki 0,5 mCi
Chirurg-asysta	P-180	0,00	Dzień po podaniu dawki 1,0 mCi

* - indywidualny równoważnik dawki na rękę; wynik Hp(0,07) wskazuje, że otrzymana wartość była mniejsza lub równa zmierzonej wartości tła naturalnego w miejscu noszenia dawkomierzy.

ETAP IIa

Ocena wpływu wielkości nośnika i czynnika czasu dla optymalnej oceny węzłów wartowniczych

Tab.33. Charakterystyka porównawcza chorych. Etap IIa

Tab.33. *Comparison of the patients profile. Phase IIa*

	Grupa I	Grupa II	p
Wiek (średni) (Average age)	53,8	52,3	n.s.
Kliniczna wielkość guza (cT) (Clinical tumour size)			n.s.
T1a	3	3	
T1b	20	11	
T1c	35	28	
T2 (< 3cm)	14	8	
Średnia ilość tkanki gruczołowej w piersi (Breast density)	49,4%	51,8%	n.s.
Stopień złośliwości histologicznej (Histological grade)			n.s.
I	9	6	
II	48	32	
III	12	8	
DCIS	3	4	

Tab.34. Liczba zidentyfikowanych węzłów wartowniczych

Tab.34. *The number of sentinel nodes identified*

Ilość WW (Number of SNs)	Grupa I (72 chorych) (72 patients)	Grupa I (WW I węzły powartownicze) (SNs and post-sentinel nodes)	Grupa II (50 chorych) (50 patients)
1	54	38	35
2	10	20	12
3	3	8	1
4		1	
Ilość WW nie zidentyfikowanych (Number of SNs unidentified)	5	5	2
Średnia ilość WW (Average number of SNs)	1,22 ^{A,C}	1,6 ^{A,B}	1,48 ^B

^A p<0.01

^B p=0.12

^C p<0.01

ETAP IIb

Uwaga statystyczna: W ocenie zależności pomiędzy cechami można zastosować zarówno współczynnik R Spearmana jak i współczynnik Tau Kendalla. Oba te współczynniki, co do swoich założeń, są sobie podobne. Dotyczy to także ich statystycznej mocy. Jednakże wielkości obu współczynników nie pokrywają się, gdyż ich podstawy logiczne oraz formuły obliczeniowe różnią się między sobą. W związku z powyższym wszystkie zależności oceniono z użyciem zarówno współczynnika R jaki Tau .

Tab.35. Zależność pomiędzy identyfikacją węzła wartowniczego w obrazie badania scyntygraficznego a mierzalnymi cechami klinicznymi (Grupa I)

Tab.35. *Correlation between visualization of the sentinel node in scintigraphy and measurable clinical features (Group I)*

Badana cecha (Feature)	Współczynnik R Spearmana (R Spearman correlation)	p	Współczynnik Tau Kendalla (Tau Kendall correlation)	p
Wiek (Age)	-0,028	0,81	-0,022	0,78
BMI	-0,043	0,77	-0,035	0,66
% tkanki gruczołowej (Breast density)	0,005	0,99	0,001	0,98
Wielkość guza w badaniu klinicznym (mm) (Tumour size)	-0,27	0,02	0,234	0,004
Wielkość guza w badaniu mammograficznym (mm) (Tumour size in mammography image)	0,066	0,58	0,051	0,53
Umiejscowienie guza (Tumour localization)	0,068	0,57	0,059	0,46
Odgraniczenie guza od otoczenia (Palpability of tumour's border)	0,065	0,59	0,060	0,46
Czas pomiędzy podaniem znacznika izotopowego a biopsją WW (Period between isotope administration and sentinel node biopsy)	-0,269	0,02	-0,26	0,001

Stwierdzono zależność statystycznie istotną pomiędzy uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie badania limfoscyntygraficznego a wielkością guza ocenianego w badaniu klinicznym. Zależność ta była wyraźna w obu zastosowanych testach statystycznych. Następnym czynnikiem wpływającym na identyfikację śródoperacyjną był czas pomiędzy podaniem znacznika a oceną w trakcie zabiegu. Stwierdzono odwrotną zależność pomiędzy oboma czynnikami, co jest istotne dla prawidłowej oceny WW. Inne cechy, takie jak wiek, wielkość Indeksu Masy Ciała

czy stopień odgraniczenia guza od otoczenia w badaniu klinicznym nie miały wpływu na wynik śródoperacyjnej identyfikacji WW.

Tab.36. Zależność pomiędzy uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie badania scyntygraficznego a mierzalnymi cechami klinicznymi (Grupa II)

Tab.36. Correlation between visualization of the sentinel node in scintigraphy and measurable clinical features (Group II)

Badana cecha (Feature)	Współczynnik <i>R</i> Spearmana (<i>R</i> Spearman correlation)	<i>p</i>	Współczynnik <i>Tau</i> Kendalla (<i>Tau</i> Kendall correlation)	<i>p</i>
Wiek Age)	0,060	0,57	-0,050	0,48
BMI	0,015	0,89	-0,012	0,86
% tkanki gruczołowej (Breast density)	-0,028	0,79	-0,027	0,71
Wielkość guza w badaniu klinicznym (mm) (Tumour size)	0,107	0,31	0,094	0,19
Wielkość guza w badaniu mammograficznym (mm) (Tumour size in mammo- graphy image)	0,109	0,36	0,093	0,20
Umiejscowienie guza (Tumour localization)	0,014	0,89	0,012	0,85
Odgraniczenie guza od otoczenia (Palpability of tumour's border)	-0,024	0,83	0,024	0,75
Czas pomiędzy podaniem znacznika izotopowego a biopsją WW (Period between isotope administration and senti- nel node biopsy)	0,495	<0,0001	0,458	<0,0001

W Grupie II stwierdzono wyraźną zależność pomiędzy czasem od podania znacznika do jego identyfikacji śródoperacyjnej a skuteczności tej identyfikacji. Nie obserwowano zależności pomiędzy identyfikacją WW a wielkością guza ocenianego w badaniu klinicznym. Także inne cechy, takie jak wiek, Indeks Masy Ciała czy stopień odgraniczenia guza od otoczenia w badaniu klinicznym nie miały wpływu na wynik śródoperacyjnej identyfikacji WW.

Tab.37. Zależność pomiędzy uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie badania scyntygraficznego a mierzalnymi cechami klinicznymi dla obu Grup wspólnie

Tab.37. Correlation between visualization of the sentinel node in scintigraphy and measurable clinical features (Group I and Group II)

Badana cecha (Feature)	Współczynnik <i>R</i> Spearmana (<i>R</i> Spearman correlation)	<i>p</i>	Współczynnik <i>Tau</i> Kendalla (<i>Tau</i> Kendall correlation)	<i>p</i>
Wiek Age)	-0,045	0,56	-0,038	0,47
BMI	-0,031	0,71	-0,025	0,64
% tkanki gruczołowej (Breast density)	-0,007	0,93	-0,006	0,90
Wielkość guza w badaniu klinicznym (mm) (Tumour size)	-0,047	0,58	-0,041	0,45
Wielkość guza w badaniu mammograficznym (mm) (Tumour size in mammogra- phy image)	0,095	0,24	0,079	0,14
Umieszczenie guza (Tumour localization)	0,087	0,27	0,077	0,14
Odgraniczenie guza od otoczenia (Palpability of tumour's border)	0,075	0,37	0,068	0,22
Czas pomiędzy podaniem znacznika izotopowego a biopsją WW (Period between isotope administration and sentinel node biopsy)	0,194	0,014	0,176	0,001

Wspólna ocena obu badanych Grup w zakresie wpływu różnych czynników na proces identyfikacji WW wykazała wyraźny wpływ jedynie czynnika czasu od podania znacznika do identyfikacji śródoperacyjnej WW. Wpływ innych czynników nie był istotny.

Tab.38. Zależność pomiędzy brakiem uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie badania scyntygraficznego a mierzalnymi cechami patomorfologicznymi (Grupa I)

Tab.38. *Correlation between visualization of the sentinel node in scintigraphy and measurable pathomorphological features (Group I)*

Badana cecha (Feature)	Współczynnik <i>R</i> Spearmana (R Spearman correlation)	p	Współczynnik <i>Tau</i> Kendalla (Tau Kendall correlation)	p
Ilość WW (Number of SNs)	-0,117	0,33	-0,113	0,17
Obecność przerzutów w węzłach chłonnych (Lymph node metastases)	0,077	0,52	0,197	0,02
Obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych (cancer cells embolisms in lymph vessels)	0,175	0,16	0,163	0,05
pT	-0,142	0,23	-0,121	0,14
Typ histologiczny guza (Histological tumour type)	-0,097	0,42	-0,095	0,25
Stopień złośliwości guza (Histopathological grade)	0,076	0,53	0,074	0,37
ER	0,035	0,77	0,032	0,70
PR	0,24	0,04	0,225	0,006

Brak uwidocznienia WW w badaniu limfoscyntygraficznym był istotnie częściej związany chorych z Grupy I z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych oraz obecnością zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych okółoguzowych. Stwierdzono także zależność pomiędzy brakiem obecności receptorów progesteronowych a ujemnym wynikiem limfoscyntygrafii. Nie obserwowano zależności odnośnie wielkości guza w ocenie patologicznej, typu nowotworu i stopnia złośliwości histologicznej. Nie obserwowano także zależności pomiędzy uwidocznieniem WW w limfoscyntygrafii a obecnością receptorów estrogenowych w komórkach guza.

Tab.39. Zależność pomiędzy brakiem uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie badania scyntygraficznego a mierzalnymi cechami patomorfologicznymi (Grupa II)

Tab.39. *Correlation between visualization of the sentinel node in scintigraphy and measurable pathomorphological features (Group II)*

Badana cecha (Feature)	Współczynnik <i>R</i> Spearmana (<i>R</i> Spearman correlation)	p	Współczynnik <i>Tau</i> Kendalla (<i>Tau</i> Kendall correlation)	p
Obecność przerzutów w węzłach chłonnych (Lymph node metastases)	0,557	<0,0001	0,540	<0,0001
Obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych (cancer cells embolisms in lymph vessels)	0,667	<0,0001	0,647	<0,0001
pT	0,026	0,81	0,022	0,76
Typ histologiczny guza (Histological tumour's type)	0,038	0,72	0,038	0,59
Stopień złośliwości guza (Histopathological grade)	0,024	0,22	0,023	0,75
ER	-0,094	0,38	-0,086	0,23
PR	0,026	0,81	0,024	0,74

W Grupie II brak uwidocznienia WW w badaniu limfoscyntygraficznym był istotnie częściej związany z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych oraz obecnością zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych okołoguzowych. Nie obserwowano zależności odnośnie wielkości guza w ocenie patologicznej, typu nowotworu i stopnia złośliwości histologicznej. Nie obserwowano także zależności pomiędzy uwidocznieniem WW w limfoscyntygrafii a obecnością receptorów estrogenowych ani receptorów progesteronowych.

Tab.40. Zależność pomiędzy uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie badania scyntygraficznego a mierzalnymi cechami patomorfologicznymi wspólnie dla obu Grup

Tab.40. *Correlation between visualization of the sentinel node in scintigraphy and measurable pathomorphological features (Group I and Group II)*

Badana cecha (Feature)	Współczynnik <i>R</i> Spearmana (R Spearman correlation)	p	Współczynnik <i>Tau</i> Kendalla (Tau Kendall correlation)	p
Ilość WW (Number of SNs)	Nie oceniano (patrz uwaga powyżej ^(#) (Not assessed))			
Obecność przerzutów w węzłach chłonnych (Lymph node metastases)	0,414	<0,0001	0,404	<0,0001
Obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych (cancer cells embolisms in lymph vessels)	0,433	<0,0001	0,413	<0,0001
pT	-0,059	0,46	0,050	0,35
Typ histologiczny guza (Histological tumour type)	-0,037	0,64	0,037	0,49
Stopień złośliwości guza (Histopathological grade)	0,053	0,51	0,052	0,34
ER	0,089	0,27	0,076	0,16
PR	0,164	0,04	0,143	0,008

Ocena statystyczna wyników obu Grup wspólnie wykazała, że brak uwidocznienia WW w badaniu limfoscyntygraficznym był istotnie częściej związany z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych oraz obecnością zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych okołoguzowych. Nie obserwowano zależności odnośnie wielkości guza w ocenie patologicznej, typu nowotworu i stopnia złośliwości histologicznej. Nie obserwowano także zależności pomiędzy uwidocznieniem WW w limfoscyntygrafii a obecnością receptorów estrogenowych. Analiza statystyczna wykazała jednak zależność pomiędzy brakiem obecności receptorów progesteronowych a brakiem uwidocznienia WW w obrazie badania scyntygraficznego.

ETAP III

Ocenie poddano zależność pomiędzy czynnikami klinicznymi a morfologicznymi a obecnością przerzutów do węzłów wartowniczych. W Tab.41. Przedstawiono cechy kliniczne, mogące mieć wpływ na ocenę stanu węzłów chłonnych w analizie przedoperacyjnej. Nie stwierdzono zależności pomiędzy obecnością przerzutów do WW a wiekiem chorej, średnicą guza ocenianą badaniem palpacyjnym oraz masą ciała mierzoną za pomocą wskaźnika BMI. Oceniana średnica guza w badaniu patologicznym miała wpływ na stan WW, co zwraca uwagę na niedoskonałość oceny wielkości guza w badaniu klinicznym.

Tab.41. Wpływ cech klinicznych na obecność przerzutów do węzłów chłonnych

Tab.41. Clinical features of patients with breast cancer which may affect on lymph nodes status

Cecha (Feature)	p
Wiek (Age)	p=0.47
Kliniczna wielkość guza (Tumour size in clinical assessment))	p=0.53
Wielkość guza w badaniu patologicznym (Tumour size in pathological assessment)	p=0.01
Wyraźne granice guza w badaniu palpacyjnym (Palpability of tumour's border)	p=0.148
Masa ciała mierzona za pomocą BMI (Body Mass Index)	p=0.524

W Tab.42. przedstawiono wyniki analizy statystycznej wpływu cech patomorfologicznych, takich jak typ guza nowotworowego, stopień złośliwości histologicznej oraz indeks aktywności mitotycznej na obecność przerzutów do węzłów wartowniczych. Stwierdzono, że w przypadku zrazikowatego naciekającego lub postaci mieszanej raka przewodowego i raka zrazikowatego częściej stwierdzano przerzuty do WW aniżeli w przypadku czystej postaci raka przewodowego. Przerzuty do WW stwierdzano także statystycznie częściej w przypadku wysokiego stopnia złośliwości histologicznej oraz wysokiej aktywności mitotycznej.

Tab.42. Wpływ cech patomorfologicznych na obecność przerzutów do węzłów wartowniczych

Tab.42. Influence of pathomorphological features on metastasis in sentinel lymph nodes

Cecha (Feature)	p
Rak inwazyjny przewodowy (CDI) vs LCI + LCI/DCI	p<0.001
Stopień złośliwości histologicznej (Histopathological grade)	p=0.022
Indeks aktywności mitotycznej (Mitotic activity index) < 20 vs >20	p=0.024

DCI – ductal carcinoma infiltrans

LCI – lobular carcinoma infiltrans

Stwierdzono, że w przypadku obecności zatorów z komórek nowotworowych w przyguzowych naczyniach limfatycznych częściej występowały przerzuty do węzłów wartowniczych. Taka sama korelacja występowała w przypadku obecności przerzutów do innych aniżeli WW węzłów chłonnych, ale przy obecności przerzutów do tych węzłów. Nie obserwowano zależności pomiędzy obecnością komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych a obecnością „przerzutów skaczących”, czyli obecności przerzutów w innych węzłach chłonnych aniżeli zidentyfikowany, nie zajęty przez przerzuty WW. (Tab.43.)

Tab.43. Zależność pomiędzy zatorami z komórek nowotworowych guza pierwotnego w naczyniach limfatycznych a obecnością przerzutów w węzłach wartowniczych (WW)

Tab.43. Correlation between cancer cells embolisms in lymphatic vessels and the presence of metastases in sentinel lymph nodes

	Przerzuty do WW (Sentinel node metastases)	Przerzuty do innych węzłów przy braku przerzutów do WW (Sentinel nodes free of metastases and metastases to other nodes)	Przerzuty do innych węzłów przy obecności przerzutów w WW (Metastases to sentinel nodes and to other nodes)
Zatory z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych (cancer cells embolisms in lymph vessels)	p<0.001	p=0.729	p=0.013

Naciekanie torebki węzła wartowniczego przez obecny przerzut raka piersi był częściej związany z obecnością przerzutów do innych aniżeli WW węzłów, ale, podobnie jak w przypadku zatorów nowotworowych w naczyniach limfatycznych, nie obserwowano wpływu tej cechy na obecność „przerzutów skaczących” (Tab.44.)

Tab.44. Zależność pomiędzy naciekaniem torebki węzła wartowniczego (WW) przez przerzut raka a obecnością przerzutów w innych węzłach chłonnych
Tab.44. Statistical correlation between the presence of cancer cells embolisms and the presence of metastases in sentinel nodes

	Przerzuty do innych węzłów przy braku przerzutów do WW (Sentinel nodes free of metastases and metastases to other nodes)	Przerzuty do innych węzłów przy obecności przerzutów w WW (Metastases to sentinel nodes and to other nodes)
Naciekanie torebki węzła przez przerzut raka (Lymph node's capsule infiltration by node metastases)	p=0.423	p<0.001

Analizie poddano także wpływ innych czynników klinicznych i histopatologicznych na obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych. Nie obserwowano zależności w stosunku do wielkości guza, zarówno w badaniu klinicznym jak i patologicznym. Stwierdzono natomiast zależność pomiędzy występowaniem zatorów a wysokim stopniem złośliwości histologicznej, obecnością przerzutów nie tylko do WW ale także innych, pozawartowniczych. Ta ostatnia cecha dotyczyła zarówno makroprzerzutów (> 2 mm) jak i mikroprzerzutów < 2 mm). W przypadku zatorów nowotworowych w naczyniach limfatycznych częściej obserwowano także naciekanie torebki WW w przypadku zmian przerzutowych. Zwiększona masa ciała, wynosząca więcej niż 29 w indeksie BMI (w stosunku do mniejszej aniżeli 29) była częściej związana z obecnością zatorów z komórek raka w naczyniach limfatycznych (Tab.45.)

Tab.45. Zależność pomiędzy obecnością zatorów z komórek nowotworowych a innymi badanymi cechami

Tab.45. Statistical correlation between the presence of cancer cells embolisms and the other evaluated factors

	Zatory z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych (cancer cells embolisms in lymph vessels)
Kliniczna wielkość guza (Tumour size in clinical assessment)	p=0.745
Wielkość guza w badaniu patologicznym (Tumour size in pathological assessment)	p=0.747
Stopień złośliwości histologicznej (Histopathological grade)	p=0.028
Obecność przerzutów w WW (SNs metastases)	p<0.001
Obecność mikroprzerzutów w innych niż WW węzłach (Micrometastases in non-sentinel nodes)	p<0.001
Obecność naciekania torebki węzła chłonnego (Lymph node's capsule infiltration)	p<0.001
Indeks Masy Ciała (BMI) <29 vs > 29	p=0.018

W celu dokładniejszej oceny, kiedy WW może zawierać przerzuty raka wykonano ocenę markerów nowotworowych, takich jak receptory progesteronowi i estrogenowe, receptory HER2/neu a także Ki67. Zestaw ocenianych markerów był dobrany na bazie niewielkiego w tym zakresie piśmiennictwa dotyczącego oceny węzłów wartowniczych w raku piersi.

Analiza statystyczna nie wykazała zależności pomiędzy występowaniem tych markerów a możliwością przewidywania obecności przerzutów raka w WW (Tab.46.).

Tab.46. Zależność pomiędzy markerami a obecnością przerzutów do węzła wartowniczego

Tab.46. Correlations between the presence of metastases int sentinel nodes and factors assessed

	Przerzuty do węzła wartowniczego (Sentinel nodes metastases)
Receptory Estrogenowe	p=0.388
Receptory Progesteronowe	p=0.404
HER2/neu	p=0.423
Ki67	p=0.238

Wykonana wieloczynnikowa analiza statystyczna dotycząca wpływu wymienionych wcześniej czynników klinicznych i histopatologicznych na obecność występowania przerzutów w węzłach wartowniczych wykazała taką zależność w przypadku

typu histologicznego guza o utkaniu raka zrazikowatego, wysokiego stopnia złośliwości histopatologicznej oraz obecności zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych (Tab.47.)

Tab.47. Wpływ parametrów histologicznych na obecność przerzutów do węzłów wartowniczych w analizie wieloczynnikowej

Tab.47. *Multivariable analysis of the statistical correlation between the presence of cancer metastases to lymph nodes and factors assessed*

	Przerzut do węzła wartowniczego (Sentinel node metastases)
Typ histologiczny guza o utkaniu raka zrazikowego (Lobular carcinoma infiltrans)	p=0.04
III stopień złośliwości histologicznej (Histopathological III Grade)	p=0.02
Obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych (cancer cells embolisms in lymph vessels)	p<0.001

ETAP IV

W grupie 71 chorych węzeł wartowniczy (od 1 do 3) zidentyfikowano u wszystkich chorych kwalifikowanych do tej metody po uzyskaniu pozytywnego wyniku limfoscintygrafii (wizualizacja WW i wyznaczenie jego rzutu na skórę).

Biopsja odciskowa wykazała obecność przerzutów u 13 chorych. U 11 z nich wielkość ogniska przerzutowego była większa niż 2 mm (makroprzerzut), zaś u pozostałych dwóch poniżej 2 mm (mikroprzerzut).

Rutynowe badanie histopatologiczne pooperacyjne całego węzła chłonnego wykazało obecność mikroprzerzutów u następnych 2 chorych, u których wynik biopsji odciskowej był ujemny (wyniki fałszywie ujemne).

W pozostałych przypadkach dokładne badanie histopatologiczne potwierdziło obecność przerzutów raka piersi (brak wyników fałszywie ujemnych).

Na podstawie uzyskanych wyników czułość biopsji odciskowej oceniono na 86,7%, zaś specyficzność na 100%. PPV wynosiła 100%, NPV 97,1%, wiarygodność metody 97,5%. Wskaźnik Wiarygodności Metody (WWM) był wysoki i wynosił 0,97 (97%).

Ze względu na fakt, że wyniki fałszywie ujemne obejmowały jedynie mikroprzerzuty, dokonano oceny czułości i specyficzności metody w zakresie oceny makroprzerzutów. W obu przypadkach parametry te wynosiły 100%.

W Tab.48. przedstawiono podstawowe parametry kliniczne i histopatologiczne pacjentów, u których stwierdzono obecność mikro- i makroprzerzutów raka piersi do

węzła wartowniczego. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie wieku, stopnia złośliwości histopatologicznej, wielkości guza (cT i pT) oraz liczby węzłów wartowniczych. Różnicę istotną statystycznie ($p < 0.05$, test chi-square) obserwowano w zakresie typu histopatologicznego guza. W grupie chorych z mikroprzerzutami do SN typ zrazikowy występował u 3 z 4 chorych (75%) podczas gdy w grupie chorych z makroprzerzutami przeważał typ przewodowy zaś typ zrazikowy występował jedynie u jednego chorego (9%).

Tab.48. Porównanie danych klinicznych pacjentów z mikro- i makroprzerzutami w węzłach wartowniczych

Tab.48. *Comparison of the patients clinical data with micro- and macrometastases in sentinel nodes*

	Pacjent (patient)	Typ histologiczny (Histological type)	Stopień złośliwości histologicznej (Histopathological grade)	Wiek (Age)	Ilość WW (SNs No)	cT (mm)	pT (mm)
Mikroprzerzuty (Micrometastases)	1	2	2	62	1	15	12
	2	1	2	53	1	15	15
	3	3	2	52	1	20	15
	4	2	1	52	1	18	18
Mikroprzerzuty (Macrometastases)	1	1	2	42	1	30	18
	2	1	2	50	1	40	30
	3	1	3	50	1	30	18
	4	1	2	55	1	30	25
	5	1	2	77	2	40	23
	6	1	3	47	1	17	15
	7	1	2	45	1	15	15
	8	1	2	42	2	20	15
	9	1	2	62	2	15	15
	10	2	2	49	1	25	18
	11	1	2	58	1	25	20

Typ 1 vs Typ 2+3: $p < 0.05$

Typ histologiczny

ductal carcinoma infiltrans

lobular carcinoma infiltrans

ductal carcinoma infiltrans/lobular carcinoma infiltrans

cT – kliniczna wielkość guza (w mm) (Tumour size in clinical assessment)

pT – wielkość guza w badaniu patologicznym (w mm) (Tumour size in pathological assessment)

Na podstawie uzyskanych wyników uważam, że śródoperacyjna ocena stanu regionalnych węzłów chłonnych metodą badania cytologicznego z biopsji odciskowej ocenianego metodą barwnikową jest wiarygodna, pewna i bezpieczna dla chorego poprzez brak wyników fałszywie dodatnich.

Na podstawie danych finansowych otrzymanych z Działu Sprzedaży Usług Medycznych opracowani kosztorys zabiegów standardowych (BCT + limfadenektomia) oraz zabiegów opartych na ocenie stanu regionalnych węzłów chłonnych metodą oznaczania węzła wartowniczego (WW). W poniższej tabeli (Tab.49.) przedstawiono analizę kosztów poszczególnych typów zabiegów operacyjnych raka piersi.

Tab.49. Analiza kosztów zabiegów chirurgicznych na podstawie danych uzyskanych z Działu Sprzedaży Usług Medycznych ACK nr 1

Tab.49. *The surgery cost analysis on the basis received from Medical Procedure Selling Dept. of SPSK 1*

Metoda	Nazwa zabiegu	1 doba pobytu przed zabiegiem	Koszt zabiegu operacyjnego	Ilość dni po zabiegu operacyjnym	Koszt badania hist.pat węzłów chłonnych	Koszt procedury	Uwagi
1	BCT + L	1x250	900	2x250	10x30=300	1950	80% nie ma przerzutów do węzłów chłonnych
2a	BCT + WW(+) + L	1x250	900	2x250	50 + 300=350	2000	Procedura dotyczy 20% pacjentów z oceną WW
2b	BCT + WW(-)*	1x250	600	1x250	50	1150	Procedura dotyczy 80% pacjentów z oceną WW
3	BCT, WW ocena w trybie zwykłym,	1x250	600	1x250	50	2550	Procedura dotyczy 20% pacjentów z oceną WW
	obecność przerzutów i następny zabieg L	1x250	600	2x250	300		

BCT – *Breast Conserving Treatment* – Leczenie oszczędzające piersi

L – Limfadenektomia

WW(+) – Przerzut do węzła wartowniczego i następowa limfadenektomia

WW(-) – Brak przerzutów do węzła wartowniczego

* – Koszt procedury podobny zarówno w badaniu WW w trybie śródoperacyjnym jak i w trybie zwykłym przy braku przerzutów do węzła

Przykładowy koszt leczenia 100 pacjentek poszczególnymi metodami:

1			= 195.000,-
2a	(20%) + 2b (80%)	40.000,- + 92.000,-	= 132.000,-
3	(20%)	51.000,- + 92.000,-	= 143.000,-

Koszt procedury oceny WW w badaniu śródoperacyjnym jest o 32% tańsza aniżeli zabieg oszczędzający pierś z jednoczasową limfadenektomią (niepotrzebną u 80% chorych).

Koszt procedury oceny WW w badaniu w trybie zwykłym jest o 26% tańszy aniżeli zabieg oszczędzający pierś z jednoczasową limfadenektomią (niepotrzebną u 80% chorych).

Ze względu na niewielki udział wynagrodzenia personelu w stosunku do kosztów procedury nie uwzględniano tej cechy w przeprowadzonych obliczeniach.

WNIOSKI UZYSKANE Z WYNIKÓW POSZCZEGÓLNYCH ETAPÓW

ETAP I

1. Metoda skojarzona barwnikowo-izotopowa jest bardziej wiarygodna aniżeli metoda barwnikowa w ocenie umiejscowienia WW oraz liczby wyników fałszywie ujemnych
2. Krzywa uczenia (doświadczenie chirurga) ulega poprawie w miarę ilości wykonanych zabiegów biopsji WW. Nie ma jednak wpływu na ilość wyników fałszywie ujemnych w metodzie barwnikowej, które utrzymują się na tym samym poziomie.
3. Liczba niepowodzeń identyfikacji WW w zakresie dołu pachowego była największa w przypadku podawania znaczników przyguzowo. W przypadku podawania znaczników śródskórnio, przyotoczkowo ilość niepowodzeń była mniejsza i nie różniła się istotnie pomiędzy metodą barwnikową a skojarzoną izotopowo-barwnikową.
4. W przypadku metody skojarzonej, przy podaniu znaczników śródskórnio, przyotoczkowo, nie obserwowano sytuacji, gdy węzeł wartowniczy nie zawierał izotopu a zawierał barwnik.
5. W przypadku uwidocznienia WW w limfoscynigrafii był on częściej identyfikowany śródoperacyjnie niż przy ujemnym wyniku tego badania.
6. Nie obserwowano istotnej różnicy w liczbie zajętych przez przerzuty raka WW pomiędzy badanymi Grupami.
7. Zastosowany nowy wskaźnik oceny metody identyfikacji WW – Wskaźnik Wiarygodności Metody (WWM) – lepiej niż dotychczas stosowane wskaźniki (czułość metody, dokładność, ujemna wartość predykcyjna) wykazał różnice pomiędzy metodami. Wykazał on także większą wiarygodność metody skojarzonej przy podaniu znaczników śródskórnio przyotoczkowo.
8. Umiejscowienie guza w kwadrantach przyśrodkowych częściej prowadzi do niepowodzeń w identyfikacji WW w obrębie dołu pachowego.
9. W badaniu limfoscyntygraficznym częściej obserwowano wizualizację WW w obrębie dołu pachowego po podaniu izotopu śródskórnio, przyotoczkowo aniżeli przyguzowo.
10. Dokładna ocena zwiększonej wielkości promieniowania gamma węzłów wartowniczych i owartowniczych za pomocą ręcznego detektora pozwala na śródoperacyjną identyfikację większej ilości WW aniżeli kierowanie się definicjami opisywanymi w wielu opracowaniach dotyczących tego zagadnienia.

11. Ocena wyników mogących mieć wpływ na powodzenie identyfikacji WW i obecność przerzutów do nich wykazała:
 - a. Stopień otyłości mierzony wskaźnikiem BMI był istotny u chorych w Grupie III
 - b. Stopień złośliwości histologicznej guza był istotny u chorych w Grupie III
 - c. Zarys guza w badaniu klinicznym miał znaczenie u chorych w Grupie I i III
12. Prawdopodobieństwo istnienia przerzutów do WW jest rzadsze w guzach mniejszej o średnicy (T1a+b vs. T1c i T2). Nie obserwowano istotnej różnicy pomiędzy częstością występowania przerzutów do WW w przypadku guzów T1c i T2.
13. Narażenie na promieniowanie jonizujące osób wykonujących procedurę oznaczania WW (chirurdzy, pielęgniarki-instrumentariuszki, patolodzy) jest niewielkie i nie zagraża zdrowiu personelu wykonującego badanie. Biopsja WW może być bezpiecznie stosowana przy podaniu izotopu o aktywności do 1 mCi (38 MBq).

ETAP II

1. Wykazano związek pomiędzy liczbą identyfikowanych WW a wielkością cząsteczki nośnika dla izotopu i czasem od jego podania do oceny limfoscyntygraficznej oraz oceny śródoperacyjnej.
2. Stwierdzono istnienie zależności pomiędzy czasem podania znacznika izotopowego a uwidocznieniem WW w obrazie limfoscyntygrafii.
3. Stwierdzono występowanie zależności pomiędzy brakiem uwidocznienia WW w limfoscyntygrafii a istnieniem przerzutów w węzłach chłonnych oraz istnieniem zatorów z komórek nowotworowych w przyguzowych naczyniach limfatycznych.

ETAP III

Po wyeliminowaniu różnic w metodologii techniki identyfikacji WW stwierdzono:

1. Zależność pomiędzy obecnością przerzutów do WW a:
 - a. Obecnością formy inwazyjnego raka zrazikowatego

- b. III stopniem złośliwości histologicznej raka
 - c. Wysokim indeksem mitotycznym komórek raka
 - d. Obecnością zatorów z komórek nowotworowych w przyguzowych naczyniach limfatycznych
 - e. Obecnością przerzutów raka do innych aniżeli WW węzłów chłonnych w przypadku naciekania torebki WW przez przerzut raka
- 2. Zależność pomiędzy zwiększoną masą ciała mierzoną Indeksem Masy Ciała (BMI) powyżej 29 pkt a obecnością zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych
- 3. Nie stwierdzono korzyści zastosowania markerów: HER2/neu i Ki67 w procesie identyfikacji WW
- 4. Analiza wieloczynnikowa wykazała statystycznie istotną zależność pomiędzy obecnością przerzutów do WW a:
 - a. Typem histologicznym raka o utkaniu zrazikowym
 - b. III stopniem złośliwości histologicznej
 - c. Obecnością zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych.

ETAP IV

1. Po wyeliminowaniu różnic w metodologii techniki identyfikacji WW stwierdzono wysoką wiarygodność śródoperacyjnej biopsji odciskowej na identyfikację przerzutów do WW (Czułość – 86,7%, Specyficzność – 100%, PPV – 100%, NPV – 97,1%, Wiarygodność – 97,5%). Wskaźnik Wiarygodności Metody był bardzo wysoki (0.97), co pozwala zastosować tę metodą w warunkach klinicznych.
2. W przypadku makroprzerzutów (średnica > 2 mm) Czułość i Specyficzność metody wynosiły odpowiednio 100% i 100%.
3. Analiza kosztów procedury identyfikacji WW, biorąc pod uwagę, że 80% chorych z cN0 nie odnosi korzyści za zastosowania limfadenektomii pachowej, wykazała, że była ona tańsza o 32% w przypadku wykonania śródoperacyjnej biopsji odciskowej WW i o 26% w przypadku wykonania badania WW w trybie zwykłym (nie śródoperacyjnym) w porównaniu do zabiegu oszczędzającego pierś z jednoczasowym wykonaniem limfadenektomii.

DYSKUSJA

Metoda oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych za pomocą biopsji węzła wartowniczego rozwija się dynamicznie od czasu pierwszych publikacji w roku 1992 [146]. W przypadku czerniaka metoda ta jest stosowana rutynowo i wyparła w naturalny sposób tzw. limfadenektomię elektywną.

W przypadku raka piersi biopsja WW jest stosowana rutynowo w wielu czołowych ośrodkach światowych, podczas gdy w wielu krajach, jak np. w Polsce, zabiegiem rutynowo wykonywanym w przypadku operacyjnych raków piersi bez klinicznie wyczuwalnych węzłów chłonnych jest nadal radykalne wycięcie regionalnych węzłów chłonnych pachy.

Metoda oznaczania WW jest uznawana za alternatywę w stosunku do limfadenektomii w przypadku N₀ co potwierdza klasyfikacja TNM uwzględniająca oznaczanie stanu regionalnych węzłów chłonnych tą metodą. Do grupy regionalnych węzłów w raku piersi zaliczono ponownie węzły nadobojczykowe, należą także do tej grupy węzły podobojczykowe oraz przymostkowe (piersiowe wewnętrzne).

Prawdopodobieństwo występowania przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest zależne m.in. od wielkości guza nowotworowego oraz stopnia złośliwości histologicznej [39,42,63,79,133,228,232]. Badania przesiewowe oraz coraz większa świadomość kobiet w zakresie potrzeby okresowego badania piersi i wykonywania badań obrazowych mają odbicie w coraz częstszym występowaniu zmian wczesnych, włącznie z guzami nie badalnymi klinicznie lub występującymi w postaci mikrozwapnień w obrazie mammograficznym [232]. Częstość przerzutów do węzłów chłonnych jest zróżnicowana w materiałach wielu autorów i wynosi dla guzów T1a (0-5 mm) 0-12%, T1b (6-10 mm) 15,4 – 32,8%, T1c (11-20 mm) 25,7 – 32,8%, T2 (21-50 mm) 36,8-49,8% [20,39,79,133,228,232]. W przypadku raka piersi manifestującego się jedynie obecnością mikrozwapnień prawdopodobieństwo przerzutów wynosi nawet 17% [39,133,195]. Rak piersi z mikronaciekaniem (*DCISM- ductal carcinoma in situ c. microinvasio*) może przebiegać z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych u 5-10% chorych [39,41,47,143]. W przypadku raka piersi o typie DCISM o typie raka czopiatego (*comedo carcinoma*) przerzutów w węzłach możemy spodziewać się u 17% chorych [79,143,189].

Początkowym leczeniem we wczesnym raku piersi jest z wyboru zabieg operacyjny. Najczęściej wykonywanym zabiegiem jest w Polsce wciąż amputacja piersi sposobem Patey'a. Coraz częściej jednak wykonuje się radykalne leczenie polegające na wycięciu guza z marginesem tkanek zdrowych (tzw. leczenie oszczędzające piers – *breast conserving treatment – BCT*). Wspólnym elementem tych zabiegów jest wykonanie radykalnego usunięcia węzłów chłonnych dołu pachowego w zakresie przynajmniej I i II piętra [44,45,109].

Zabiegi wycięcia regionalnego układu chłonnego są obarczone licznymi powikłaniami, zarówno wczesnymi jak i późnymi, co wpływa na obniżenie jakości życia

pacjentek. Do takich powikłań należą m.in. zaburzenie ruchomości kończyny górnej, miejscowa bolesność, brak czucia skórno spowodowany przecięciem nerwów, wyciek treści chłonnej i potrzeba częstych zabiegów odbarczających, torbiele chłonne wymagające zaopatrzenia chirurgicznego, trudny do leczenia obrzęk chłonny kończyny, powikłania infekcyjne i inne [54,181,185,229]. Występowanie tych powikłań związane jest z zakresem usuwania regionalnych węzłów chłonnych a nie sposobem resekcji radykalnej samego guza nowotworowego (BCT w stosunku do zabiegu Patey'a) [54]. O zabiegu wykonywanym niegdyś z powodu raka piersi, polegającym na wycięciu dodatkowo węzłów piersiowych wewnętrznych należy wspomnieć w aspekcie tematu identyfikacji węzłów wartowniczych, gdyż problem ten jest wciąż aktualny, co ma odzwierciedlenie w aktualnej klasyfikacji TNM. Technikę tego zabiegu podał Urban [211], zaś w Polsce wprowadzili ją Koszarowski i Kułakowski (Warszawa) oraz Giedroń (Gdańsk) [116].

Potencjalna możliwość zastosowania metody oznaczania węzła wartowniczego w raku piersi jako alternatywy dla limfadenektomii spowodowała wzrost zainteresowania tą techniką, a w związku z tym także problemem anatomicznych i fizjologicznych uwarunkowań spływu chłonki w obrębie piersi, dołu pachowego, węzłów piersiowych wewnętrznych, pod- i nadobojczykowych. Problematykę tę przedstawiłem we wstępie niniejszej pracy opierając się na pracach m.in. Tanis [200]. Wiele zagadnień dotyczących spływu chłonki w obrębie gruczołu piersiowego pozostaje nadal niejasnych, zaś liczba różnych wariantów metod identyfikacji WW nie pozwala na jednoznaczne opracowanie wniosków, która z metod jest najbardziej wiarygodna ze względu na uwarunkowania anatomiczne i patofizjologiczne.

Opublikowane w roku 2002 ustalenia grupy ekspertów dotyczące biopsji WW ujednolicają kryteria, jakie powinna spełniać ta metoda, aby można było ją zastosować w praktyce klinicznej [182]. Należą do nich: odsetek wykrywalnych węzłów wartowników, który nie powinien być mniejszy aniżeli 90% oraz liczba wyników fałszywie ujemnych (WFU) w granicach nie większych aniżeli 5%. Konsens ten nie podaje jednak, która z licznych technik lub ich kompilacji, jest najbardziej wiarygodna. Wynika to z mnogości stosowanych technik identyfikacji WW na świecie, które w mniejszym lub większym stopniu spełniają opublikowane wymogi. W poniższej tabeli (Tab.50.) podano przykładowo odsetek wykrywalności WW oraz odsetek wyników fałszywie ujemnych uzyskane w różnych ośrodkach. Tabela ta podaje przykładowo różne techniki identyfikacji WW wskazując zarówno na problem wiarygodności pomiędzy technikami ale także obrębie tej samej techniki. Podano jedynie te prace, które były dostępne w czasie rozpoczynania badań nad identyfikacją WW w Klinice Chirurgii Onkologicznej AM w Gdańsku.

Tab.50. Odsetek identyfikacji węzłów wartowniczych oraz Wyniki Fałszywie Ujemne (WFU) uzyskane w różnych technikach

Tab.50. *Percentage of sentinel nodes identifications and false negative results received with the different methods*

Rok Year	Technika identyfikacji Identification technique	Liczba pacjentów No of pts	Odsetek wykrywalności WW SN identification rate	Odsetek WFU False Negative Account	Zgodność z badaniem rutynowym Unanimity with final hist.pat assessment	Pozycja piśmiennictwa (Ref.)
1994	B	174	66	12	96	[71]
1997	B	79	40	12	85	[60]
1998	B	68	82	17	95	[59]
1998	B	38	92	16	84	[80]
1993	I	22	82	0	100	[111]
1998	I	41	98	0	100	[155]
1997	I	163	98	5	98	[222]
1997	I	37	92	0	100	[162]
1998	I	130	94	2	98	[19]
1997	I	83	69	4	96	[173]
1996	B/I	62	92	0	100	[3]
1998	B/I	466	94	1	100	[39]
1998	B/I	59	93	15	95	[154]
1997	B/I	36	83	8	93	[67]
1997	B/I	10	100	0	100	[49]
1997	B/I	33	100	0	100	[17]

Rozpoczęcie badań nad identyfikacją węzła wartowniczego należy rozpocząć od wyboru techniki. Należy rozważyć jej zastosowanie w oparciu m.in. o kryteria markerów (barwnikowa, izotopowa, skojarzona barwnikowo-izotopowa), miejsce podania znacznika (przyguzowe, śródskórnie nad guzem, przytoczkowe, doguzowe) a także rodzaj zastosowanego nośnika dla izotopu. Wybór metody w zależności jedynie od miejsca podawania znacznika nie jest prosty, gdyż brak jest jednoznacznych opinii, która metoda jest pod tym względem najbardziej wiarygodna. Rozważania na ten temat przedstawiono w dalszej części dyskusji.

Badania rozpoczęto w październiku 1998 roku (Etap I) stosując najczęściej używaną wówczas [29] technikę podawania znacznika przyguzowo z podaniem roztworu albuminy (Nanocoll, Nycomed, Italy) jako nośnika dla izotopu oraz barwnika Patentblau-V (Byk Gulden, Konstanz, Germany). Skuteczność identyfikacji WW podawana w piśmiennictwie wynosiła w tej metodzie 93-100% [3,17,19,39,49,59, 60,67,71,80,95,111,154,155,162,173,191,198,204,207,222].

Skuteczność metody własnej oceniono na 79,8%, co nie było wynikiem zadowalającym, lecz pozwoliło na wyciągnięcie pierwszych wniosków dotyczących identyfikacji węzłów wartowniczych. Wprawdzie liczba pacjentów zakwalifikowanych do biopsji WW wynosiła 51 i ograniczoną skuteczność metody można byłoby tłumaczyć nabywaniem doświadczenia w ramach tzw „krzywej uczenia”, ale w materiale podanym przez Albertiniego, O’Hea, Gill’a, deVries’a i Borgsteina [17, 191, 198,

204, 207] ilość chorych była porównywalna lub mniejsza zaś odsetki identyfikacji WW wynosiły odpowiednio 100%, 95%, 93%, 100% i 100%. M.in. z tego powodu rozpoczęto badania identyfikacji WW metodą barwnikową, zmieniając także sposób podawania znacznika na śródskórny, przytoczkowy, co jest dyskutowane w dalszej części niniejszego opracowania. Na decyzję tą wpłynął także zaobserwowany fakt utrudnienia identyfikacji WW w badaniu limfocytygraficznym spowodowany wzmożonym promieniowaniem tła w przypadku przyguzowego podania w czterech miejscach znacznika izotopowego w guzach umiejscowionych przymostkowo (zacinienie węzłów piersiowych wewnętrznych) i wysoko w kwadrancie górnym-zewnętrznym (zacinienie węzłów piętra dolnego pachy). Na problem ten zwracaliśmy uwagę w publikacji w roku 2001 [95].

Technika barwnikowa jest najpowszechniejsza w oznaczaniu węzłów wartowniczych ze względu na swoją prostotę i brak konieczności współpracy z ośrodkami medycyny nuklearnej. Jest wykonywana bezpośrednio na sali operacyjnej jako element zabiegu [153]. Jest chętnie stosowana jako element składowy techniki skojarzonej lub pojedynczo, szczególnie w początkowym okresie uczenia się [198,207].

Z barwników najczęściej używane są pochodne aniliny, takie jak Patentblau-V, Alphazurin, Lymphazurin, roztwór błękitu metylenowego. Są używane w różnych metodach i podawane zarówno doguzowo [8,100,161,200], przyguzowo [35,41,42, 79,106,110,125,139,148,181,186] jak i śródskórnie [15,106,135,140,153,171,172, 209,210,220,237]. Nie obserwowano różnic w wynikach pomiędzy używanymi rodzajami barwników, które, jeśli istniały, związane były z techniką podania (np. śródskórnie w stosunku do podania przyguzowego [8,11,135,140].

Problemem związanym z użyciem znaczników barwnikowych są reakcje uczuleniowe i tatuaże. Możliwość wystąpienia tych powikłań jest związana z wyborem znacznika oraz sposobem jego podania. Do ogólnie znanych, ale rzadko występujących powikłań, należą reakcje uczuleniowe o różnym stopniu nasilenia włącznie z wystąpieniem wstrząsu anafilaktycznego [34,182,183,234]. Częstość wszystkich reakcji uczuleniowych wynosi 1,8% - 2,5% [34,225] i dotyczy wszystkich barwników anilinowych, takich jak Patentbleu-V, Alphazurin i Lymphazurin (isosulfan). We naszych wcześniejszych badaniach dotyczących węzła wartowniczego w czerniaku obserwowaliśmy reakcje uczuleniowe u 2 chorych (2/134 – 1,5%) po zastosowaniu barwnika Patentblau-V. U obu tych chorych wystąpiła pokrzywka w obrębie skóry kończyny wokół miejsca podania barwnika.

We materiale własnym dotyczącym raka piersi, nie obserwowano ani jednego przypadku wystąpienia objawów uczuleniowych związanych z zastosowaniem barwników, co dotyczy zarówno Patentblau-V jak i roztworu błękitu metylenowego. Ten ostatni jest uważany za bezpieczny dla pacjenta, gdyż praktycznie nie obserwuje się powikłań uczuleniowych związanych z jego podaniem zaś skuteczność w identyfikacji WW jest porównywalna z isosulfanem [191,204].

Opierając się na danych z piśmiennictwa i doświadczeniu własnym uważam, że znaczniki barwnikowe należy podawać w warunkach umożliwiających natychmia-

stowe podanie leków przeciwwuczuleniowych po wystąpieniu pierwszych objawów skórnych [36], gdyż u prawie połowy pacjentów uczulonych na podany barwnik może się rozwinąć wstrząs anafilaktyczny [34,234]. Algorytm postępowania w przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej po podaniu znacznika barwnikowego podaje Camino i wsp [34].

Innym powikłaniem związanym z zastosowaniem barwnika jest mniej lub bardziej trwały tatuaż w miejscu podania znacznika. Występuje głównie po podaniu śródskórnym i stanowi problem estetyczny jeśli obszar skóry w miejscu podania barwnika nie jest wycięty w trakcie zabiegu. Z doświadczenia własnego wynika, że barwnik nie powinien być podawany w warstwę podnaskórkową, gdyż tak wykonany tatuaż jest trudny do usunięcia. Podanie barwnika w głębsze warstwy skóry zapobiega temu powikłaniu, wymaga jednak doświadczenia, nabywanego wraz z ilością wykonanych zabiegów (Fot. 16-20).

Znacznik barwnikowy używany do identyfikacji WW przechodzi drogą naczyń limfatycznych do krwioobiegu i jest wydalany z moczem. Powoduje to przejściowe (do 24 godzin) zabarwienie powłok ciała oraz zmienia zabarwienie moczu na kolor zielonkawy. Nie wpływa to na stan zdrowia pacjenta, jednak może stanowić problem w trakcie zabiegu operacyjnego. Obecność barwnika zmienia bowiem odczyt wyników pomiaru poziomu wysycenia krwi tlenem (SaO_2) oraz ciśnienia tlenu we krwi tętniczej (pO_2) mierzonego za pomocą pulsoksymetru. Mierzone wartości znacznie odbiegają od stanu prawdziwego i, w związku z tym, zawsze należy uprzedzić anestesjologa o zamiarze użycia znacznika barwnikowego, gdyż badanie obrazu wysycenia krwi tlenem pulsoksymetrem nie wykazuje w tej sytuacji różnic pomiędzy zmianami zabarwienia krwi barwnikiem a obecnością karboksyhemoglobiny [107].

Pomimo poprawy skuteczności techniki barwnikowej obserwowanej po wykonaniu masażu tkanki gruczołowej w miejscu podania znacznika [6], metoda barwnikowa jest uważana za najmniej wiarygodną dla identyfikacji WW. Jej skuteczność jest oceniana na 75%-92% i jest wyraźnie mniejsza aniżeli w technice izotopowej lub skojarzonej barwnikowo-izotopowej [33,42,79,100,106,153,154, 161,171,203]. Anan podaje wzrost skuteczności identyfikacji WW metodą barwnikową po podaniu dwóch różnych znaczników barwnikowych przytoczkowo i przyguzowo [4], ale, jak zauważa d'Eredita, skuteczność metody oceniana poprzez badanie wszystkich węzłów chłonnych pachy po wykonanej całkowitej limfadenektomii nie uwiarygadnia uzyskiwanych wyników [45]. Pomimo stosowanych przez niektórych autorów zaostrzonych kryteriów doboru pacjentów, polegających na wyłączeniu z oznaczania WW chorych po przebytej wcześniej chirurgicznej biopsji guza, odsetek powodzeń w jego identyfikacji nie uległ znaczącej poprawie [33,153]. Według Nos i wsp. powodzenie identyfikacji WW metodą barwnikową zmniejsza się wraz z wielkością gruczołu piersiowego a także wielkością indeksu BMI i wcześniej wykonanym zabiegiem biopsji chirurgicznej guza [153].

Korzyść z zastosowania metody barwnikowej w skojarzeniu z metodą izotopową (uwidocznienie WW za pomocą metody barwnikowej przy braku obecności aktywności izotopowej w tym węzłach chłonnych lub aktywności izotopowej w innych

węzłach aniżeli węzeł wybarwiony) wynosiła w naszym materiale jedynie 2,4% w Grupie I i 0% w Grupie III (Badanie Etapu I). Korzyść z metody izotopowej wynosiła odpowiednio 14,6% i 6%. Wyniki te są zbieżne z obserwacjami King i wsp. [104], który stwierdził korzyści z zastosowania metody barwnikowej na poziomie 1,9% podczas gdy metoda izotopowa w technice skojarzonej była przydatna aż u 14,8%. Określił on rolę metody barwnikowej jako marginalną. Interesujące zależności obserwował Takei i wsp. [198], który wprowadził określił korzyść ze stosowania metody barwnikowej na poziomie 2,6% ale w przypadku węzłów wartowniczych zajętych przez przerzuty odsetek ten wynosił 11,7%. Jednocześnie, podobnie jak Nos i Takei [153,198], obserwował on zależność pomiędzy malejącą skutecznością metody barwnikowej a wzrostem indeksu BMI. Tej zależności nie obserwowano w przypadku metody izotopowej ani skojarzonej barwnikowo-izotopowej. Zależności takiej nie obserwowaliśmy także w naszym materiale dotyczącym metody barwnikowej, zarówno odnośnie samej identyfikacji węzłów wartowniczych ($p=0.28$) jak też węzłów zawierających przerzuty ($p=0.98$). Zależność wpływu wzrastającej masy ciała na skuteczność identyfikacji była za to obserwowana w grupie chorych poddanych identyfikacji WW metodą skojarzoną barwnikowo-izotopową przy podaniu śródskórnym przytoczkowym ($p=0.04$).

Na podstawie uzyskanych wyników czułość metody barwnikowej oceniono na 72% zaś dokładność na 89,4%. Swoistość wynosiła 100%. Nie obserwowano wyników fałszywie dodatnich. Natomiast ilość wyników fałszywie ujemnych była większa aniżeli w pozostałych grupach gdzie zastosowano metodę skojarzoną i wynosiła 81%. Podobne różnice dotyczyły specyficzności metody barwnikowej, którą określono na 89,4%. Była ona istotnie mniejsza w porównaniu do Grupy III ($p<0.01$) a także w porównaniu do Grupy I ($p<0.01$) pomimo dużej liczby wyników ujemnych w tej ostatniej dotyczących samej identyfikacji, co wynikało najprawdopodobniej z nabywania doświadczenia w początkowym okresie stosowania metody. Jeszcze bardziej różnica pomiędzy metodą barwnikową a metodami skojarzonymi była widoczna w określeniu parametru Wskaźnika Wyników Fałszywie Ujemnych. Wynosił on dla Grupy II (barwnikowej) 30,4 i był znacząco większy zarówno w stosunku do Grupy I ($p<0.001$) jak i Grupy III ($p<0.001$). Ilość WFU nie ulegała poprawie w miarę nabywania doświadczenia w całym okresie prowadzenia badania ($p=0.81$). Potwierdza to też Deroussis i wsp., że nabywanie doświadczenia („krzywa uczenia”) w zastosowaniu metody barwnikowej nie przynosi spodziewanych korzyści ze względu na niski odsetek skuteczności tej metody [48].

Uzyskane wyniki potwierdzają dane z piśmiennictwa, które wskazują na metodę izotopową, zarówno samą jak w połączeniu z metodą barwnikową, jako na podstawową dla procesu identyfikacji WW w raku piersi [15,35,79,106,125,135,140,154,203].

Metoda izotopowego oznaczania WW oparta jest na wykrywaniu podwyższonego poziomu promieniowania gamma w węzłach chłonnych (określonych w ten sposób jako węzły wartownicze) w stosunku do pozostałych. Do tego celu powszechnie używany jest radioaktywny izotop technetu – Tc^{99m} . Najczęściej stosowana jest

dawka izotopu o aktywności 0,1 – 3,0 mCi (3,7 – 111 MBq) [8,15,35, 39-41,79,106,110,121,125,128,135,136,139,140,148,154,172,181,186,200,209,210, 220, 237]. W pojedynczych opracowaniach stosowano dawki wyższe, rzędu 10 mCi (370 MBq) [213], ale biorąc pod uwagę wyniki prac opartych o niższe dawki izotopu oraz wyniki prac dotyczących bezpieczeństwa radiologicznego, podawanie dawek o wyższej aktywności izotopu aniżeli 3 mCi nie przynosi dodatkowych korzyści diagnostycznych [136,182,183,196,213]. Biorąc pod uwagę wpływ wielkości dawki izotopu na wyniki identyfikacji WW w następnym dniu po jego podaniu, zastosowanie dawek „standardowych” jest wystarczające [149]. W materiale własnym u wszystkich chorych z Grupy I i III w ramach Etapu I, a także u chorych badanych w dalszych Etapach Pracy stosowano dawkę 0,5 – 1,0 mCi (18,5 – 37 MBq), która była wystarczająca dla identyfikacji WW w czasie do 24 godzin od podania izotopu, co jednak jest zależne, jak wykazało badanie własne, także od wielkości cząsteczki nośnika.

Dla celów identyfikacji WW metodą izotopową używa się wielu rodzajów nośnika, który łączy się z technetem Tc^{99m} [132]. W poniższej tabeli (Tab.51.) przedstawiono rodzaje nośników używanych w tej metodzie. Ze względu na powszechność używania zachowano oryginalna pisownię podawaną w piśmiennictwie.

Tab.51. Rodzaje nośników używanych w metodzie identyfikacji węzłów wartowników w raku piersi

Tab.51. The type of carriers used in sentinel nodes identification method in breast cancer

Nośnik (The type of carriers)	Średnia wielkość cząsteczek (nm) (Average size of carrier) (nm)
Tc^{99m} - Dextran	2
Tc^{99m} – Au-colloid	5-15
Tc^{99m} -antimony trisulfide	20
Tc^{99m} -sulfur colloid (prefiltered)	<30
Tc^{99m} -HSA*-nanocolloid	5-80
Tc^{99m} -rhenium sulfide	100
Tc^{99m} HSA*-microcolloid	<1.000
Tc^{99m} -sulfur colloid (unfiltered)	100-600
Tc^{99m} -sulfur colloid (filtered)	50-200
Tc^{99m} -tin colloid	50-3.000

*-HSA – Human Serum Albumin – ludzka albumina osocza

Szybkość przechodzenia nośnika do naczyń limfatycznych i węzłów jest zależna m.in. od wielkości jego cząsteczek. Mały rozmiar nośnika, jak np. siarczan antymonu, wynoszący około 20 nm umożliwia szybkie przedostawanie się nośnika przez połączenia pomiędzy komórkami śródbłonna, dzięki czemu można uwidoczniać naczynia chłonne prowadzące Prost do WW. Jednak cząstki znacznika o takiej średnicy mogą nie być w pełni wychwytywane przez komórki żerne w węzle chłonnym i ich część przedostaje się do dalszych węzłów. Większe cząsteczki, jak np. niefiltro-

wany koloid siarczkowy lub chlorek cyny o średnicy 600-3.000 nm przechodzą wprawdzie wolniej do drobnych naczyń chłonnych na drodze pinocytozy i rzadko udaje się uwidocznić dochodząc naczynie limfatyczne ale znacznik zatrzymuje się w większej ilości w pierwszym węźle na ich przebiegu [197,200].

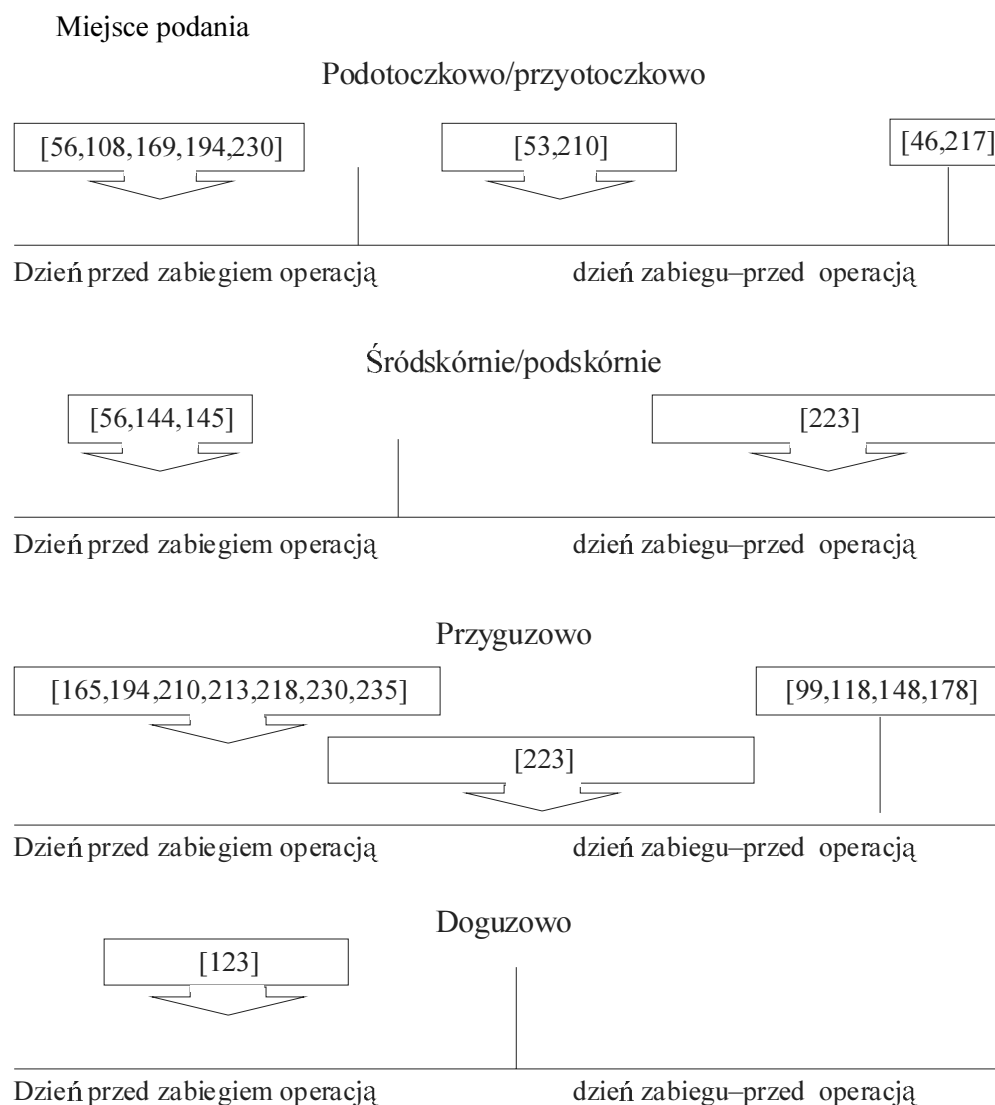
Do najczęściej stosowanych nośników należy roztwór albuminy, której wielkość cząsteczki wynosi 50-200 nm [8,19,41,121,139,179,172,201], filtrowany siarczek koloidowy o wielkości cząsteczki 50-200 nm [10,35,39,110,113,186,193,209], nie-filtrowany siarczek koloidowy – 100-600 nm [35,48,79,106,110,125,138,154, 233], koloidowy roztwór chlorku cyny o wielkości cząstek 50-3.000 nm [83,84,103, 179,215].

W różnych obszarach geograficznych obserwuje się różnice w zastosowaniu nośników. W Stanach Zjednoczonych częściej używa się roztworu siarczku koloidowego, zarówno filtrowanego jak i niefiltrowanego, podczas gdy w Europie częściej używa się roztworu albuminy. Trójsiarczek antymony jest używany najczęściej w Australii i Kanadzie [132]. Różnice te wynikają z dostępności poszczególnych znaczników i ich kosztów.

Ponieważ wielkość cząsteczki nośnika ma wpływ na szybkość jego przechodzenia do naczyń limfatycznych, należałoby się spodziewać, że w przypadku cząstek o małej średnicy (albumina, filtrowany siarczek koloidowy, siarczek renu) lepsze wyniki będą uzyskiwane po zastosowaniu krótszego czasu od podania znacznika aniżeli po zastosowaniu nośnika o dużej cząsteczce (niefiltrowany siarczek koloidowy, chlorek cynku). Wyniki uzyskiwane przez jednych autorów potwierdzają to założenie [8,41,124,138,139] podczas gdy inni nie obserwowali takiej zależności [48,84,121,125,170,201]. Mariani [132] obrazowo przedstawił różnice w identyfikacji WW w obrazie limfocytygraficznym wskazując na istniejący problem zależności wielkości cząsteczki od czasu podania do oznaczenia WW.

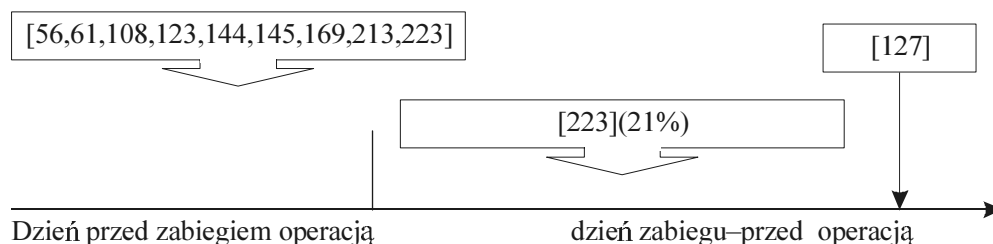
W świetle ilości wariantów stosowanych technik biopsji węzła wartowniczego stała potrzeba analizy własnych doświadczeń nabiera głębokiego sensu. Poszczególne techniki mogą różnić się między sobą miejscem podania znacznika, które może być przyguzowe, śródskórne nad guzem, przyotoczkowe lub doguzowe a także czasem od podania znacznika do oceny śródoperacyjnej [46, 53, 56, 61, 99, 108, 118, 120, 123, 144,148,164,165,169,178,194,210,213,217,223,230]. W przypadku podania znacznika izotopowego śródoperacyjnie, Gipponi podaje dodatkową zależność pomiędzy objętością podanego znacznika a efektywnością identyfikacji WW [69]. Przykłady w formie graficznej na poniższej rycinie (Ryc.14).

Fig.14 The difference in the methodology of the administration of markers for the sentinel node identification in breast cancer



Ryc. 15 Nośnik: koloidowy roztwór albuminy. Czas podania według danych z piśmiennictwa

Fig. 15 The carrier: colloidal albumin. The administration time according to literature date



W związku z istniejącymi rozbieżnościami w tym zakresie postanowiłem w ramach Etapu II przeanalizować problem zależności wielkości cząstki od czasu.

Założyłem, że czas pomiędzy podaniem radioznacznika a śródoperacyjną identyfikacją WW powinien być powiązany z wielkością użytego nośnika. Radioznacznik oparty o nośnik o dużej cząsteczce (100 – 3000 nm, koloidowy roztwór chlorku cyny) był podawany w dniu poprzedzającym zabieg operacyjny, na 24 godziny przed biopsją. Radioznacznik o małej cząsteczce (< 100 nm, koloidowy roztwór albuminy) był podawany na 3-4 godziny przed planowym zabiegiem operacyjnym. Dodatkowym założeniem było uzyskanie wyniku limfoscintygrafii we wczesnym okresie po podaniu radioznacznika, gdyż nośnik o małej cząsteczce mógł przechodzić do innych, dalszych węzłów aniżeli pierwszy węzeł na drodze naczyń chłonnych w przypadku wydłużenia czasu pomiędzy jego podaniem a identyfikacją WW.

Brak istotnych różnic pomiędzy chorymi obu badanych Grup oraz jednolity sposób podawania znacznika (śródkórnym, przyotoczkowo) pozwolił na wiarygodne ocenienie różnic w identyfikacji WW za pomocą obu badanych metod w zakresie różnic wielkości cząsteczki nośnika. Węzły wartownicze zostały zlokalizowane we wszystkich przypadkach, w których badanie limfoscintygraficzne wykazało gromadzenie znacznika w węzłach chłonnych. Stanowiło to 67/72 chorych w Grupie I (93,1%) oraz 48/50 (96%) w Grupie II. Obie metody charakteryzowały się 100% swoistością i poziomem wyników prawdziwie dodatnich.

Liczba zidentyfikowanych metodą izotopową węzłów wartowniczych wynosiła w Grupie I i II odpowiednio 1,22 i 1,48. Różnica była istotna ($p < 0.01$).

Ocena śródoperacyjna węzłów wartowniczych wykazała zwiększenie liczby zlokalizowanych WW w Grupie I w stosunku do oceny limfoscintygraficznej do 1,6, co stanowiło istotną różnicę ($p < 0.01$). W Grupie II liczba znalezionych węzłów wartowniczych była taka sama jak liczba zidentyfikowanych węzłów w badaniu limfoscintygraficznym. Różnica pomiędzy liczbą węzłów zidentyfikowanych limfoscintygraficznie a zidentyfikowanych śródoperacyjnie wynikała z przejścia znacznika do

innych, dalszych węzłów nazwanych przeze mnie „po-wartowniczymi”. Ostatecznie więc różnica pomiędzy liczbą WW oznaczonych w Grupie I (1,6) i Grupie II (1,48) nie była istotna ($p=0,12$).

Według danych z piśmiennictwa średnia liczba zidentyfikowanych WW po podaniu koloidu albuminy w dniu poprzedzającym biopsję wynosiła 1,64 – 2,03 [144,145,169,213,223]. Lepannen [123] podaje, że średnia liczba WW wynosiła 1,35, ale radioznacznik był podawany w odmienny sposób – doguzowo – aniżeli w wyżej cytowanych pracach. Liczba WW była oznaczana na podstawie wyniku limfoscintygrafii i była różna w zależności od obecności przerzutów w węzłach wartowniczych. W przypadku obecności przerzutów do WW średnia liczba wykrytych węzłów wartowniczych wynosiła 2, podczas gdy u chorych bez przerzutów do węzłów pachowych liczba ta wynosiła 1.

Ilość WW bliską 2 po podaniu znacznika o małej cząsteczce potwierdza Watanabe i wsp. [230], który zastosował siarczek renu w dniu poprzedzającym wykonanie biopsji.

Van Wessem [217] podawał koloidowy roztwór albuminy przyotoczkowo na 0,5 – 3 godziny przed wykonaniem biopsji. Średnia ilość WW wynosiła 1,3 i jest wyraźnie mniejsza aniżeli po wykonaniu biopsji w dłuższym odstępie czasu od podania. Wyniki uzyskane w moim badaniu po podaniu koloidalnego roztworu albuminy (średnia ilość WW – 1,48) na kilka godzin przed wykonaniem biopsji WW wykazują, że liczba znalezionych WW jest bliższa wynikom van Wessema aniżeli uzyskanym po podaniu w dniu poprzedzającym wykonanie biopsji.

Podanie nośnika o dużej cząsteczce w dniu poprzedzającym zabieg może nie dać pełnej oceny w obrazie limfoscintygrafii w zakresie węzłów występujących jako następne po węzłach wartowniczych. Uzyskane przeze mnie wyniki sugerują, że w tej technice limfoscintygrafia powinna być wykonana bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym. Czas potrzebny do identyfikacji WW powinien być powiązany z wielkością użytego nośnika, co wynika z porównania wyników śródoperacyjnych po podaniu ich w różnym czasie według podanej powyżej zasady.

Ilość zidentyfikowanych węzłów chłonnych ma duże znaczenie dla wiarygodności techniki, co jest niezbędnym kryterium zastosowania jej w praktyce klinicznej. Według Wong i wsp. [235] im większa liczba zidentyfikowanych węzłów wartowniczych tym mniejsza ilość wyników fałszywie ujemnych, co jest podstawowym kryterium techniki oznaczania WW.

Problem czasu pomiędzy podaniem znacznika a wykonaniem biopsji węzłów wartowniczych podnosi Chakera i wsp. [27]. Także oni do identyfikacji WW używali koloidowego roztworu albuminy jako nośnika dla izotopu. Zauważyli oni, że w przypadku wydłużenia czasu pomiędzy podaniem radioznacznika a wykonaniem biopsji rośnie liczba niepowodzeń w identyfikacji WW. Zwiększenie dawki izotopu z 50 do 100 MBq zmniejsza ilość niepowodzeń, ale autorzy zwracają uwagę na następny problem związany z oznaczaniem WW w obrębie pachy: po zastosowaniu najczęstszego sposobu podawania znacznika – przyguzowo- istnieje większa liczba

niepowodzeń w identyfikacji WW w porównaniu do metody przytoczkowej. Lin i wsp. [126] podają, że po zastosowaniu tego samego znacznika (siarczek koloidowy) po podaniu przyguzowym WW zlokalizowano w dole pachowym jedynie u 78% chorych, podczas gdy po podaniu śródskórnym aż u 97%. Dodatkowo odnotowali oni fakt, że średnia liczba węzłów wartowniczych jest większa po podaniu śródskórnym aniżeli przyguzowym (1,83 vs 1,39). Wymienione wcześniej prace Veronesiego i van der Ent [213,223] wykazały podobną liczbę oznaczonych WW po podaniu przyguzowym po zastosowaniu koloidu albuminy. Wskazuje to na znaczenie wielkości cząsteczki na ilość identyfikowanych węzłów wartowniczych po podaniu ich w tym samym miejscu (przyguzowo).

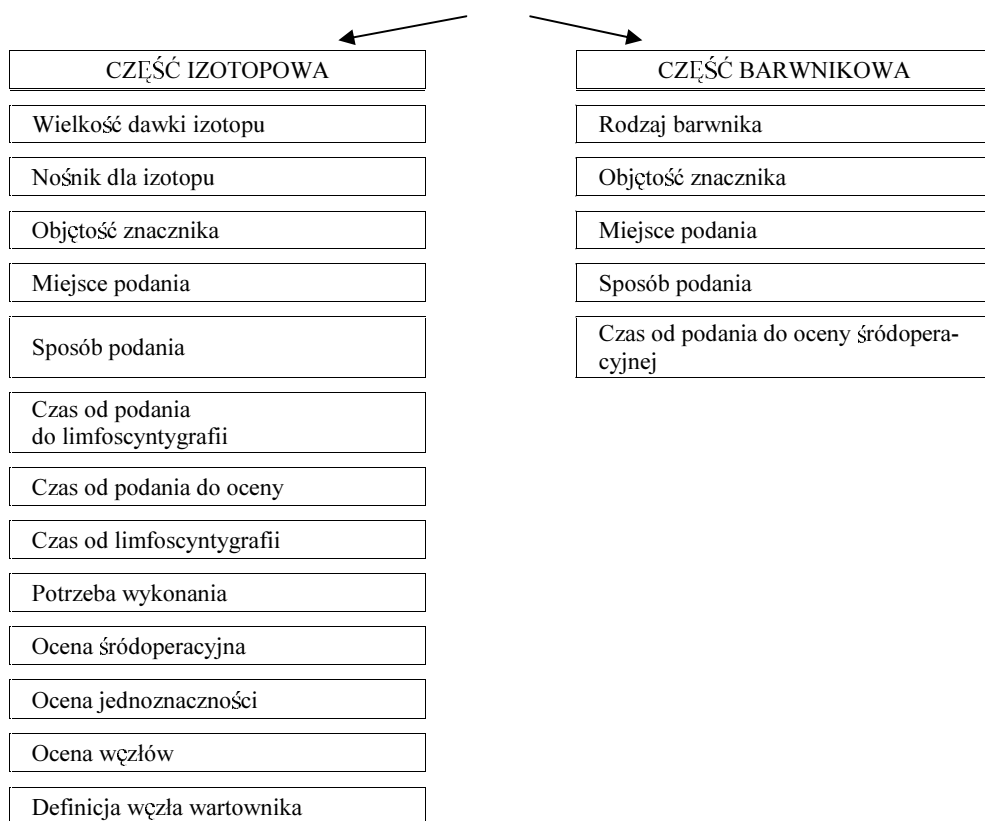
Uzyskane przeze mnie wyniki wskazują z jednej strony na znaczenie relacji wielkości cząsteczki radioznacznika do czasu pomiędzy jego podaniem a oceną śródoperacyjną, zaś z drugiej na niepełną ocenę WW w obrazie limfoscyntygraficznym w czasie do 4 godzin w przypadku podania znacznika o dużej cząsteczce.

Podanie radioznacznika o małej cząsteczce na kilka godzin przed zabiegiem jest postępowaniem optymalnym w tym sposobie identyfikacji WW w raku piersi. Zagadnienie to opisaliśmy w publikacji w roku 2006 [97].

W świetle opinii wielu autorów zastosowanie metody skojarzonej, barwnikowo-izotopowej, przynosi najlepsze efekty pod względem skuteczności identyfikacji WW. Łączy ona korzyści wynikające z wizualizacji naczyń i węzłów chłonnych uzyskiwanej w metodzie barwnikowej z oceną intensywności promieniowania gamma węzłów chłonnych mierzoną za pomocą ręcznego detektora tego promieniowania (tzw. „gamma-probe”). Metoda skojarzona spełnia warunki rozszerzonej (dla metody izotopowej i barwnikowej) definicji WW podanej we Wstępie niniejszego opracowania [8, 39, 40, 79, 106, 110, 121, 125, 135, 139, 154, 172, 201, 209,210 ,235]. Skuteczność metody skojarzonej jest wysoka i wynosi 92% - 100% [8, 106, 110, 121, 201, 209, 237]. Jednak, podobnie jak w wielu zagadnieniach dotyczących problemu WW pogląd ten nie jest powszechny. Samo określenie metody jako „skojarzonej, barwnikowo-izotopowej” zawiera w sobie wiele różnych zmiennych metodologicznych opisywanych w publikacjach.

Problem dotyczący tego zagadnienia, przewijający się już w dyskusji powyżej, a dotyczący czynnika czasu i wielkości cząsteczki, przedstawiłem graficznie poniżej:

METODA SKOJARZONA:



Porównanie stosowanych w identyfikacji WW metod jest utrudnione zarówno z powodu różnych kompilacji technicznych jak też podawania przez autorów różnych wskaźników wiarygodności metody. Należą do nich skuteczność identyfikacji WW, dokładność, swoistość, czułość, liczba wyników fałszywie ujemnych, wskaźnik wyników fałszywie ujemnych, wartość predykcyjna ujemnego i dodatniego testu. Dodatkowo różnica dotyczy także oceny kierunku spływu chłonki w stronę węzłów poza okolicę dołu pachowego. Zazwyczaj podane wyniki przedstawiają liczbę wyników fałszywie ujemnych oraz skuteczność identyfikacji (odsetek pacjentów ze zidentyfikowanymi WW w stosunku do wszystkich badanych). Na tej podstawie, w celu ujednolicenia kryteriów wiarygodności podawanych w piśmiennictwie wyników dotyczących oceny WW w dole pachowym, opracowałem nowy wskaźnik biorący pod uwagę dwa w/w najczęściej podawane kryteria, zawierające także, w pośredni sposób, wynik uzyskany w danej technice, bez względu na różnorodności techniczne dotyczące samej metody. Z tych względów opisałem go jako Wskaźnik Wiarygodności Metody (Credibility Metod Rate - CMR):

$$WWM = \frac{\text{Ilość chorych ze znalezionymi WW} \times \text{suma wyników Prawdziwie Dodatnich i Prawdziwie Ujemnych}}{[\text{Ilość badanych chorych}]^2}$$

W poniższej tabeli (Tab.52.) przedstawiono wyniki doniesień z ostatnich lat dotyczących metody skojarzonej, w tym także wyników własnych, wyliczając dla wyników poszczególnych prac wskaźnik WWM.

Tab.52. Wyliczony wskaźnik WWM dla wybranych analiz klinicznych

Tab.52. *Counted CMR ratio for selected clinical analysis*

AUTOR (Ref)	ROK Year	IZOTOP BARWNIK Isotope Blue-dye	LICZBA PACJEN- TÓW No of pts.	% IDENT. Identifica- tion rate	% WFU (False Negative Rate)	WWM (CMR)
Borgstein [18]	2000	PT T/ID	130	94	2	0,92
Krag [111]	2001	PT	145	98	4	0,96
Tsugawa [207]	2000	IT/SD PT	48	90	4	0,86
Nano [148]	2002	PT/SD PT/SD	328	87	8	0,80
Teal [203]	2005	ID/PA PT	99	98	2	0,96
Ellis [53]	2004	ID/PA	104	91,4	3,8	0,88
Sato [179]	2003	PA/ID PA	186	99,2	2,1	0,97
Zavagno [237]	2005	ID ID	137	97,8	2,2	0,96
Merson [144]	2004	SD SD	371	99,2	0,8	0,98
VanWessem[217]	2004	ID/PA ID	50	96	6	0,90
Fenaroli [58]	2004	SD	387	94	1	0,93
Veronesi [223]	2003	PT PT	516	96,9	8,8	0,88
Jastrzębski	Etap I	PT PT	51	79,8	2	0,79
Jastrzębski	Etap I	PA PA	72	93,1	2	0,90
Jastrzębski	Etap III	PA PA	71	100	2	0,97

PT- *peritumoral* – przyguzowo

PA - *periaeroal* – przyotoczkowo

SD - *subdermal* – podskórnice

ID – *intradermal* – śródskórnice

IT – *intratumoral* – doguzowo

Ocena skuteczności metody skojarzonej za pomocą wskaźnika WWM pozwala na porównanie własnych wyników z wynikami z piśmiennictwa, bez względu na liczbę wykonanych procedur i zastosowanej techniki. Ocenia skuteczność bez dyskusowania o sposobie podawania znacznika, rodzaju zastosowanego nośnika i innych zmiennych spotykanych w piśmiennictwie.

Wyniki własne wskazują na wysoką skuteczność metody zastosowanej w Etapie I i przyjętej na tej podstawie do badań w ramach dalszych Etapów. Wskaźnik identyfikacji WW w przypadku podawania znaczników okołoguzowo był niski i wynosił 0,79 przy około 80% powodzeń w jego identyfikacji. Tak niski wynik mógłby być interpretowany jako początek krzywej uczenia, lecz wyniki są porównywalne z przedstawionymi przez Nano [148], gdzie sposób podawania znacznika był taki sam, zaś liczba pacjentów porównywalna bądź większa. O wiarygodności metody może świadczyć niski odsetek wyników fałszywie ujemnych, wynoszący w materiale własnym 2% i będący porównywalny lub niższy z podanymi przez innych autorów.

Inny sposób podawania znacznika w grupie pacjentów ocenianych w ramach Etapu I, a mianowicie przyotoczkowy, zarówno przy podawaniu znacznika izotopowego jak i barwnikowego, wykazał większą skuteczność w identyfikacji WW w ocenie wskaźnika WWM. Wynosił on w tej grupie chorych 0,90 przy identyfikacji WW wynoszącej 93,1% i 2 przypadkach fałszywie ujemnych. Biorąc pod uwagę niską skuteczność metody barwnikowej oraz zastrzeżenia odnośnie metody przygotowanego podawania znacznika izotopowego, do dalszych Etapów badania została wybrana metoda przyotoczkowego, śródskórnego podawania znaczników. W badaniu wykonanym w ramach Etapu IV za punkt podstawowy przyjęto, że do śródoperacyjnego oznaczania WW będą kwalifikowani ostatecznie jedynie te pacjentki, u których badanie limfoscyntrygraficzne w jednoznaczny sposób wykazało kierunek spływu chłonki w stronę węzłów pachowych i jest możliwość oznaczenia węzłów wartowników w rzucie na skórę na podstawie zobrażowanego na monitorze ich wzmożonego promieniowania. W ten sposób uzyskano 100% identyfikacji śródoperacyjnej. W dwóch przypadkach obserwowano wyniki fałszywie ujemne, co ostatecznie wpłynęło na uzyskanie oceny wskaźnika WWM wynoszącego 0,97. Są to wyniki porównywalne z uzyskanymi w wiodących ośrodkach onkologicznych [17,111,144,207,217,223,237].

Ocena wiarygodności metody ma na celu ujednolicenie kryteriów weryfikacji możliwości zastosowania oceny WW w praktyce klinicznej. Wyniki powyżej 0,9 czynią metodę wiarygodną zarówno w zakresie identyfikacji WW jak i jej jakości (liczba wyników fałszywie ujemnych), co można zauważyć oceniając te czynniki w podanej powyżej tabeli (Tab.52.)

Ocena wyboru miejsca podania znacznika na podstawie prac niektórych autorów, pomimo jasnego przedstawienia faktów, nie jest jednoznaczna paradoksalnie właśnie z tego powodu. Borgstein i wsp [17] wykazali, że wszystkie naczynia chłonne mięszu gruczołu piersiowego i skóry łączą się w okolicy przyotoczkowego spłotu limfatycznego, co powoduje, że bez względu na umiejscowienie guza w obrębie piersi spływ chłonki zawsze odbywa się do tych samych węzłów chłonnych. Te spostrzeżenie potwierdza także praca Maza, który wykazał, że podanie znacznika w okolicę przyotoczkowego spłotu naczyń limfatycznych umożliwia wiarygodną ocenę węzłów wartowników w obrębie dołu pachowego także po wykonanym wcześniej zabiegu wycięcia guza [137]. Uzyskał on 100% identyfikacji WW potwierdzonej zarówno badaniem limfoscyntrygraficznym jak i śródoperacyjną oceną za pomocą ręcznego detektora promieniowania gamma. Przy okazji stwierdził on pełną kompatybilność obu metod w zakresie identyfikacji tej samej liczby WW w przypadku wykonania limfoscyntrygrafii w czasie jednej godziny przed planowanym zabiegiem. Wyniki uzyskane przez Maza potwierdza Heuts [78], z zastrzeżeniem, że warunkiem rzetelnej identyfikacji jest uwidocznienie WW w obrazie badania scyntrygraficznego. Takie samo podejście cechowało w większości przypadków pierwsze prace Veronesiego [222,223], którego zespół w ocenie późniejszej stwierdził możliwość wiarygodnej oceny WW także po wcześniejszej interwencji chirurgicznej w obrębie piersi [127]. Podanie znacznika izotopowego podskórnie przyotoczkowo jest związane z wysokim odsetkiem identyfikacji węzłów wartowników w obrębie

dołu pachowego w skojarzeniu z metodą barwnikową przy podaniu barwnika przyguzowo i wynosi 91% - 100% [53,106,137,203,210,237]. Wyniki te potwierdzałyby teorię Borgsteina. Dodatkowe zastosowanie znacznika barwnikowego nie poprawia znacząco odsetka identyfikacji WW. Większość oznaczonych węzłów zawiera zarówno izotop jak i barwnik w około 80% - 100%, podczas gdy sama metoda izotopowa uzupełnia odsetek identyfikacji WW o dalsze 5% - 20%. Identyfikacja WW za pomocą jedynie barwnika w metodzie skojarzonej ma znaczenie marginalne dla procesu identyfikacji i wynosi 0% - 9% [15,79,106,121,178, 203,237]. Jednak, jak zauważa Teal [203], przerzuty w WW oznaczonych jedynie metodą barwnikową są częściej spotykane aniżeli w WW zidentyfikowanych metodami izotopowymi. Wyniki badań własnych potwierdzają to spostrzeżenie, gdyż w grupie chorych ocenianych w Etapie I jedynie metodą barwnikową odsetek wyników fałszywie ujemnych był znacząco większy aniżeli w przypadku oceny izotopowej, i to zarówno przy podaniu znacznika izotopowego przytoczkowo jak i przyguzowo. Jednak, jak wynikałoby z wyników badań porównawczych, nie stwierdza się dominującej drogi chłonnej w kierunku splotu okołootoczkowego [50]. Teoria Borgsteina nie potwierdza się w przypadku wielu opracowań dotyczących podawania znacznika izotopowego przyguzowo lub w tkanki otaczające łożę po usuniętym guzie. Luini [127] potwierdza identyfikację WW w obrębie dołu pachowego po podaniu znacznika w tkanki łoży po usuniętym guzie u 99% pacjentów, ale w opozycji do tych wyników jest m.in. praca Lin i wsp. [126], gdzie autorzy wykazali znacząco gorsze wyniki identyfikacji WW w obrębie pachy (metoda przyguzowa – 78%, metoda śródskórna – 97%). Taka różnorodność oceny kierunku spływu chłonki do obszaru dołu pachowego po podaniu znacznika przyguzowo lub w tkanki otaczając łożę po usuniętym guzie z jednej strony neguje występowanie jednolitego systemu spływu chłonki do pachy poprzez splot okołootoczkowy, zaś z drugiej stawia problem wiarygodności oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych za pomocą metody oznaczania węzła wartowniczego.

W materiale własnym po podaniu znacznika przyguzowo kierunek w stronę innych aniżeli pachowe węzłów (piersiowe wewnętrzne, nadobojczykowe) stwierdzono u 6 (11,5%) pacjentów Grupy I i 7 (9,7%) z Grupy III. Różnica ta nie była istotna ($p=0.443$). Oceniono także odsetek identyfikacji węzłów wartowniczych w obrębie dołu pachowego. W przypadku zastosowania metody przyguzowego podawania radioznacznika WW zidentyfikowano w tym obszarze u 75,0%, podczas gdy po podaniu przytoczkowym odsetek ten wynosił 93,1%. Różnica ta była znamienna ($p=0.004$). Wyniki własne potwierdzają różnicę w ocenie identyfikacji WW w obrębie pachy w zależności od sposobu podania znacznika. Na ich podstawie oraz danych przedstawionych w poniższej tabeli (Tab.53.) dotyczących odsetka wykrywalności WW w metodzie przyguzowej, niski odsetek identyfikacji WW w tej metodzie we własnym materiale może być bardziej związany bardziej z samą techniką i anatomią gruczołu piersiowego aniżeli z problemem nabywania doświadczenia w ramach tzw. „krzywej uczenia”.

Tab.53 Odsetek identyfikacji WW w zależności od sposobu podania znacznika
Tab.53 *Percentages of lymph nodes identification according to the marker administration method*

Autor i rok publikacji	Metoda		Ilość pacjentów	% identyfikacji WW pachowych	Uwagi
	izotopowa	barwnikowa			
Tuttle ^[210] 2002	SA	PT	159	100	Drenaż do tych samych WW
Byrd ^[22] 2001	PT	PT	220	84	Spływ do WPW/Pachowych u 17%, tylko do WPW u 1%
McMasters ^[141] 2001	PT SD ID		1074 283 501	89,9 dla PT, 95,3 dla SD 98 dla ID	Metoda PT niewiarygodna w ocenie WW w pasze ze względu na wysoki odsetek FNR przy umiejscowieniu guza w kwadrancie górno-zewnętrzny
Martin ^[135] 2001	ID PT	PT PT	164 134	98 89	Metoda PT mniej wydolna w ocenie WW w pasze
Beitsch ^[7] 2001	PA	PT	85		Nie obserwowano spływu do WPW
Van der Ent ^[214] 2001	PT	ID	256	95	WPW uwidoczono u 25,3%. U 7,3% stwierdzono obecne przerzutów do WPW
Reitsamer ^[169] 2003	PT	SD/PA	154	98,7	Spływ do tych samych WW. Spływ do WPW jedynie u 1,3%
Shimazu ^[187] 2003	PT	PT	41	90	Badanie wykazało większy odsetek kierunków spływu chłonki do WPW w przypadku podania znacznika do głębszych warstw gruczołu piersiowego
	PA	PT	70	100	
	ID	PA	45	96	
	subT	ID	40	93	
Merson ^[144] 2004	SD		371	99,2	Limfoscycntygrafia wykazała spływ do WPW u 7 pacjentów, z których tylko 1 miał obecne przerzuty
Fenaroli ^[158] 2004	SD		387	94	Kierunek spływu do pachy u 95%, do WPW u 2%
Lin ^[126] 2004	PT	PT	74	78	Metoda ID znacząco lepsza w identyfikacji WW w dole pachowym
	ID	PT	94	97	
Lawson ^[118] 2004	PT SD i PT	PT PT	60 115	96	Kierunek spływu do pachy i do WPW u 6,3%, jedynie do WPW u 1,6%. Wszystkie WW w WPW były wolne od przerzutów
Tea ^[203] 2005	ID/PA	PT	99	98	Nie oceniano WPW
Chakera ^[27] 2005	PT PA		179 263	78 93	Znacząco gorsza identyfikacja WW w obrębie dołu pachowego w metodzie PT
Parades ^[159] 2005	SD	SD	68		SD-brak spływu do WPW
	IT	IT	216		IT - u 17,6% spływ do WPW
	PT	PT	107		PT – u 15,9 spływ do WPW
Park ^[160] 2005	ID	PT	58		ID/PT – brak spływu do WPW
	PT	PT	83		PT/PT – u 17% spływ do WPW
Leidenius ^[122] 2006	IT		984	100	Spływ do WPW u 2%
Manse ^[130] 2006	PT	PT	515	73	11% - spływ do IMN. Przerzuty do IMN u 4/51 (7,8). Dodatkowa informacja o stanie węzłów 3/468 (0,6%)
Jastrzębski ^[96] 2002	PT PA	PT PT	51 72	75 93,1	Podobny odsetek spływu do WPW (14,6 vs 10,4). Jedynie u 1 pacjenta PT/PT przerzut do WPW

PT- peritumoral – przyguzowo
 PA - periaeroal – przyotoczkowo
 SD - subdermal – podskórnice
 ID – intradermal – śródskórnice
 IT – intratumoral – doguzowo
 subT – subTumoral – podguzowo

Badanie własne wykazało znacząco mniejszy odsetek wizualizacji WW w obrębie pachy po podaniu znacznika izotopowego przyguzowo (75%). Podobne wyniki zaobserwowali inni badacze, określając spływ do pachy w metodzie przyguzowej na 78% - 90%. Ilość ta była znacząco mniejsza aniżeli po podaniu znacznika pod- lub śródskórnym [22,126,130,135,141,187]. Odmienny wynik uzyskał van der Ent i Reitsamer, którzy w metodzie przyguzowej obserwowali spływ chłonki w kierunku pachy odpowiednio u 95% i 98,7% [169,214]. Odmienne wyniki uzyskuje się po podaniu znacznika podskórnym lub śródskórnym, bez względu na to, czy miejscem podania jest okolica splotu przyotoczkowego czy też skóra w rzucie guza. Prawdopodobieństwo identyfikacji WW w pasze po podaniu znacznika tymi technikami wynosi 93% - 100% [22,27,50,58,118,126,135,141,187,203]. Badanie własne potwierdza wyniki opisywane w piśmiennictwie. Po zmianie ostatecznych kryteriów kwalifikacji pacjentek do metody oznaczania WW poprzez kierowanie się wynikiem limfoscyntygrafii (Etap IV badania) prawdopodobieństwo znalezienia węzłów wartowniczych w obrębie pachy wynosiło 100%. Nie obserwowano w tej grupie chorych kierunku spływu w stronę WPW, co różniło to badanie od Etapu I, gdzie kierunek spływu chłonki w stronę węzłów przymostkowych obserwowano częściej w grupie pacjentów po podaniu znacznika przyguzowo. Badanie Etapu IV charakteryzowało się zmianą koncepcji podawania znacznika: ściśle przestrzegano kryteriów czasowych w stosunku do wielkości znacznika.

Prawdopodobieństwo identyfikacji spływu chłonki do WPW było obserwowane znacząco rzadziej po podaniu podskórnym lub śródskórnym aniżeli po przyguzowym, bezpośrednio w miąższ tkanki gruczołowej. Beitsch [7] i Park [160] nie obserwowali spływu do WPW, zaś Merson i Fenaroli obserwowali taki spływ u mniej niż 2% pacjentów [58,144]. Odmienne wyniki uzyskali Parades i Ledenius po podaniu znacznika doguzowo. Parades obserwował spływ do WPW u ponad 17% podczas gdy Ledenius nie stwierdził takiego kierunku u więcej niż 2% [122,159]. Kierunek spływu chłonki do WPW po podaniu przyguzowym jest stwierdzany u około 6% - 23% [22, 118, 130, 159, 214], ale u mniej niż 2% pacjentów stwierdza się spływ do tych węzłów jako jedyny kierunek. W większości przypadków spływu do WPW współlistnieje on z przechodzeniem znacznika do węzłów pachowych [22, 118, 144, 169]. Jedynie w pojedynczych przypadkach są znajdowane przerzuty do WW w obrębie węzłów piersiowych wewnętrznych [122,126,130,152] i pomimo takich doniesień jak praca van der Ent, który stwierdził u 23% pacjentów kierunek spływu chłonki w stronę WPW i u 7,3% stwierdził obecność przerzutów [214] obecne zalecenia nie są jednoznaczne w ocenie wartości określania stanu regionalnych węzłów chłonnych także poprzez badanie WW umiejscowionego w obrębie WPW [182]. Z drugiej strony obecna klasyfikacja TNM [192] uwzględnia określanie kierunku spływu chłonki do węzłów pozapachowych, co w świetle wyników badań dotyczących techniki podawania znaczników wprowadza pewien dylemat kliniczny. Określenie stanu węzłów chłonnych pachy jest najważniejszym problemem klinicznym dotyczącym układu chłonnego piersi, gdyż stanowią one pierwszą grupę węzłową w klasyfikacji TNM (N_1). Kierunek spływu chłonki w kierunku węzłów pachowych po podaniu znacznika przyguzowo jest, w wynikach wielu publi-

kacji, znacząco mniejszy aniżeli po podaniu pod- lub śródskórnym. Metoda ta jest skuteczna w 78%-90% i jest mniej wydolna w ocenie tej grupy węzłów [22, 27, 126, 135, 187]. Ten pogląd podziela także Cody [35], który w początkowym okresie badań stosował technikę przyguzową, zaś następnie znacznik podawał śródskórnym. Zaobserwował on znaczącą różnicę w identyfikacji WW w obrębie dołu pachowego na korzyść tej ostatniej (84% vs 92%).

Szczególnie widoczna jest różnica w ocenie identyfikacji WW w pasze pomiędzy poszczególnymi metodami w przypadku guzów umiejscowionych w różnych kwadrantach piersi. Spływ do WPW częściej obserwuje się przy umiejscowieniu guza w kwadrantach dolnym i centralnym, podczas gdy większa ilość niepowodzeń w identyfikacji WW w pasze, a co jest z tym związane, także ilość wyników fałszywie ujemnych, częściej stwierdza się przy umiejscowieniu guzów w kwadrantach górnych, a zwłaszcza górnym-zewnętrznym [22, 159, 160, 171]. Także jednak w tym zakresie wyniki badań nie są jednoznaczne, gdyż Choi i wsp. nie zaobserwowali takiej zależności po podaniu znacznika przyguzowo [30], zaś Kawase [101] obserwował odwrotną zależność odnośnie spływu do pachy i umiejscowienia guzów.

W materiale własnym obserwowałem różnicę w ilości niepowodzeń identyfikacji WW w obrębie pachy porównując umiejscowienia guza. Ocenę przeprowadziłem dla wszystkich chorych badanych w ramach Etapu I. W przypadku zmian umiejscowionych w kwadrantach wewnętrznych odsetek niepowodzeń wynosił 17,6%, podczas gdy w przypadku zmian w kwadrantach zewnętrznych odsetek ten wynosił 7,4%. Różnica ta była znamienna ($p=0.02$).

Estourgie podaje wyniki badania kierunków spływu chłonki po podaniu doguzowym [56]. Zaobserwowała ona znaczącą różnicę w identyfikacji WW w obrębie WPW pomiędzy występowaniem guza w kwadrantach zewnętrznych a przyśrodkowych (14,4% vs 37,4%). W przypadku oznaczania kierunku spływu chłonki w stronę pachy częściej obserwowano niepowodzenia w identyfikacji WW w tym umiejscowieniu w przypadku guzów kwadrantu dolnego-przyśrodkowego, szczególnie w przypadku zmian niebadalnych klinicznie. Brak klinicznej badalności guza był związany z mniejszą skutecznością metody odnośnie węzłów pachowych także w przypadku innych kwadrantów poza dolnym-zewnętrznym.

Interesujące spostrzeżenie przedstawił Shimazu [187], który zaobserwował różnicę w przechodzeniu znacznika izotopowego do węzłów piersiowych wewnętrznych po jego podaniu w różne warstwy piersi. Podając znacznik podguzowo, w głębsze warstwy gruczołu, bliżej mięśnia piersiowego, częściej przechodził on do WPW aniżeli po podaniu przyguzowo. Autor ten przedstawia hipotezę dotyczącą różnicy w jakości i gęstości naczyń limfatycznych także w obrębie samego gruczołu piersiowego. Inny problem związany z podawaniem znacznika okołoguzowo, w obrębie tkanki gruczołowej jest związany z budową piersi oraz zmianami w niej zachodzącymi pod wpływem przyrostu tkanki tłuszczowej oraz zmian związanymi z wiekiem. Te dwa czynniki są podnoszone jako mające wpływ na prawdopodobieństwo identyfikacji WW oraz wiarygodność metody w przypadku techniki przyguzowej [27,123,160,178,184]. Wyniki badań własnych z Etapu I potwierdzają odwrotną

zależność skuteczności identyfikacji WW od masy ciała mierzonej wskaźnikiem BMI ($p=0.04$) w grupie pacjentów, u których oznaczano WW metodą skojarzoną, przytoczkową. Dotyczyło to głównie chorych w przedziale poniżej i powyżej 29 pkt. Tej zależności nie obserwowałem w ocenie obu grup Etapu IIb stosując do oceny tej zależności testy Spearmana i Kendalla. W żadnym Etapie nie obserwowałem zależności skuteczności identyfikacji WW od wieku. Być może wpływ na ten fakt miała mała liczebność grupy poddanej ocenie WW metodą przyguzową oraz duży nacisk na ocenę limfoscyntygraficzną, preferowaną w dalszych etapach pracy ze względu na uzyskane wyniki.

Oceniając przydatność badania scyntygraficznego w ocenie węzłów wartownicznych należy rozważyć zagadnienie celu jego wykonywania. Wiele doniesień podaje dużą przydatność limfoscyntygrafii w procesie identyfikacji WW [35, 79, 81, 100, 105, 121, 154, 175, 186, 201, 209], biorąc pod uwagę choćby możliwość oceny pozapachowego spływu chłonki, na co zwrócono uwagę powyżej. Wielu autorów stwierdziło częstsze powodzenie w identyfikacji śródoperacyjnej węzłów wartownicznych w przypadku, gdy zostanie od uwidoczniony w obrazie scyntygraficznym [15, 79, 102, 197, 201, 209]. Niektórzy z nich, jak Smile i McIntosh, twierdzą, że brak uwidocznienia WW nie przekreśla szans na jego śródoperacyjną identyfikację za pomocą ręcznego detektora promieniowania gamma lub w skojarzeniu z metodą barwnikową [139,193]. Z drugiej strony Veronesi i wsp. uważają, że limfoscyntygrafia jest na tyle ważnym badaniem w procesie identyfikacji WW, że brak jego uwidocznienia powinien być rozważony jako wskazanie do odstąpienia od próby identyfikacji śródoperacyjnej [220]. Ważę tego badania podkreślają inni autorzy, których wyniki wykazały skuteczność identyfikacji WW w 100% po wcześniejszym zobrazowaniu w badaniu scyntygraficznym [121]. Boolbol i wsp. zwracają uwagę, że w przypadku ujemnego wyniku tego badania częściej obserwuje się wyniki fałszywie ujemne, których ilość ma bezpośredni wpływ na możliwość klinicznego zastosowania metody oznaczania WW [15].

Wiarygodność identyfikacji WW i samej limfoscyntygrafii może być ograniczona w przypadku wcześniejszego wycięcia guza i podania znacznika izotopowego śródściennie w tkanki otaczające powstałą w ten sposób łóżę [19,33,209]. Z drugiej strony zarówno Tuthill jak i Sutton uważają, że wcześniej wykonana biopsja chirurgiczna guza nie ma wpływu na skuteczność identyfikacji węzłów wartowników w trakcie zabiegu operacyjnego, chyba, że w limfoscyntygrafii ich nie uwidoczniono [197,209]. Stanowcze podejście prezentuje Veronesi i wsp. [223], który stosował różne techniki podawania znacznika izotopowego (przyguzowo lub podskórnym – w zależności od głębokości umiejscowienia guza w gruczole piersiowym). Zaobserwował on 96,9% skuteczność identyfikacji WW w obrębie pachy stosując kryterium uwidocznienia węzłów w obrazie limfoscyntygrafii oraz nie włączając do badania pacjentek po uprzednio wykonanych zabiegach w obrębie piersi, włączając w to także biopsje otwarte. Podobne podejście reprezentował Giuliano [70] i Albertini [3], którzy także jako kryteria wyłączenia traktowali wcześniejsze zabiegi w obrębie piersi. Podejście to zostało zweryfikowane przez Luini i wsp., którzy wykazali na przykładzie 543 pacjentów, że identyfikacja WW jest możliwa w bardzo wysokim

odsetku (99%) także w przypadku wykonania wcześniejszego wycięcia guza, jeśli znacznik było podany śródskórnie. Warunkiem powodzenia było uwidocznienie guza w limfoscyntrygrafii [127].

Krag [109], Borgstein [19] i Feldman [57] zaobserwowali znacząco większą ilość niepowodzeń w identyfikacji WW a także wyników fałszywie ujemnych u pacjentów, którzy mieli wcześniej wykonaną biopsję wycinającą. Wszystkie te badania dotyczyły techniki przeguzowego podania znacznika izotopowego.

W materiale własnym od samego początku badania za kryterium wyłączenia uznano wcześniej wykonany zabieg biopsji otwartej guza ze względu na wprowadzenie dodatkowej zmiennej w ocenie wiarygodności metody identyfikacji WW. To kryterium obowiązywało w każdym Etapie badania pozwalając uzyskać jednolity materiał w tym zakresie. Wyniki badania Etapu I wpłynęły na decyzję oznaczania WW jedynie w przypadku uwidocznienia go w badaniu limfoscyntrygraficznym oraz ścisłego przestrzegania kryterium zależności czasu podania znacznika do badania obrazowego i zabiegu operacyjnego. Wpłynęło to na wysoki odsetek śródoperacyjnej identyfikacji WW, ilościowo zgodny z wynikami limfoscyntrygrafii.

Problem oceny zastosowania limfoscyntrygrafii w procesie identyfikacji WW należy rozważyć w aspekcie prowadzenia badań w ramach tzw „krzywej uczenia”, gdy, bez względu na wynik biopsji WW, wykonuje się usunięcie regionalnych węzłów chłonnych, oraz klinicznego zastosowania tej metody. Wiarygodność metody powinna być zweryfikowana poprzez oznaczanie odsetka identyfikacji WW oraz ilości wyników fałszywie ujemnych. Elementem warunkującym prawidłowe wykonanie oznaczenia węzłów wartowników jest osobiste doświadczenie chirurga i całego zespołu wykonującego badanie [42, 48, 125, 140, 171, 177, 190]. Doświadczenie to jest nabywane prędzej jeśli chirurg zajmujący się identyfikacją WW wykonuje na co dzień zabiegi w obrębie piersi lub/i zajmował się ich oceną w czerniaku [238]. Przed wprowadzeniem biopsji WW do praktyki klinicznej każdy chirurg i każdy ośrodek zajmujący się tym zagadnieniem powinien udokumentować wiarygodność wykonywanej techniki oraz określić skuteczność identyfikacji WW, która powinna wynosić powyżej 90% [140]. Według ogólnie panującego poglądu, każdy chirurg powinien osobiście wykonać przynajmniej 20 oznaczeń WW ażeby w ogóle mówić o nabyciu doświadczenia [77, 140, 190]. Ważna jest przy tym liczba wykonanych identyfikacji WW w określonym czasie aniżeli ich całkowita ilość [40]. Doświadczenie to, a co jest z tym związane, także skuteczność wykonanych samodzielnie biopsji WW zwiększa się w miarę liczby wykonanych procedur [48] i dotyczy głównie metody skojarzonej i izotopowej aniżeli jedynie barwnikowej [40, 77, 125, 190, 209]. Według McMasters i wsp. [140] poprawa skuteczności w metodzie barwnikowej także jest możliwa w miarę nabywania doświadczenia. Przeczą temu wyniki pracy Derossis i wsp [48], które wykazały, że niewielki wzrost poprawy skuteczności metody barwnikowej po wykonaniu 2 000 biopsji WW (83% vs 82%). Wraz z osiąganiem coraz wyższej skuteczności w identyfikacji WW za pomocą metody izotopowej maleje korzyść z zastosowania metody barwnikowej. Poglądy dotyczące liczby wykonanych zabiegów w ramach „krzywej uczenia” są niejednolite.

Bergkvist [8] nie obserwował poprawy uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych wraz z nabywaniem doświadczenia, co jest sprzeczne z wynikami osiąganymi przez innych [140,193]. McMasters wykazał na podstawie analizy ponad dwóch tysięcy biopsji WW, że, gdy doświadczenie chirurga wynosiło mniej niż 20 zabiegów, odsetek uzyskiwanych wyników fałszywie ujemnych wynosił 9%, podczas gdy większe doświadczenie owocowało ograniczeniem WFU do 1,9% [140]. Smile i wsp. uważają z kolei, że bez względu na ilość wykonanych procedur identyfikacji WW każdy chirurg powinien być stale weryfikowany pod względem uzyskiwanej skuteczności [193].

Wyniki własne wykazały, że w przypadku metody barwnikowej nie można uzyskać poprawy wyników identyfikacji WW nawet po wykonaniu więcej aniżeli 200 zabiegów ze względu na stały, wysoki odsetek wyników fałszywie ujemnych, związanych z tą metodą. W przypadku metody izotopowej obserwowałem wysoki, początkowy odsetek identyfikacji (90%) rosnący wraz z ilością wykonanych zabiegów (93,1%), zaś po decyzji kierowania się wynikiem limfoscyntygrafii – 100%.

Na podstawie analizy własnych wyników do oceny postępów w identyfikacji WW proponowałbym dodatkowo zastosować opracowany przeze mnie Wskaźnik Wiarygodności Metody, co ostatecznie wykazałoby, czy wykonywana przez nas technika jest wiarygodna klinicznie.

Ocena limfoscyntygraficzna w pracach dotyczących klinicznego zastosowania identyfikacji węzłów wartowników jest uważana przez większość autorów za niezbędną dla prawidłowej oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych [68, 108, 117, 127, 205, 218, 223]. Z kolei Badgwell [5] i Quan [164] i Krag [110] identyfikację WW wykonywali kierując się jedynie wskazaniami ręcznego detektora promieniowania gamma. Badania Quana i Kraga dotyczyły pacjentów w ramach „krzywej uczenia”, podczas gdy praca Badgwella dotyczyła zastosowania oceny WW w praktyce klinicznej.

Wyniki podawane przez różnych autorów wskazują na ocenę limfoscyntygraficzną jako pewną, bez względu na podejście do całkowitej oceny WW różnymi metodami. Heuts [78] obserwował 100% skuteczności identyfikacji WW w przypadku uwidocznienia go w obrazie limfoscyntygrafii. U 4 chorych WW został wykryty metodą barwnikową, zaś u 1 WW nie znaleziono. W tym przypadku znaleziono przerzuty raka w licznych węzłach chłonnych. Podobną sytuację obserwował van der Vegt [218]. Torrenga badał 115 chorych, z których do biopsji WW zakwalifikował ostatecznie 104, które miały uwidoczniony WW w badaniu scyntygraficznym [205]. McMasters podaje jedynie 51%-skuteczność identyfikacji WW za pomocą tego badania po podaniu znaczników przyguzowo, ale jednocześnie aż 98% identyfikacji śródoperacyjnej w przypadku uwidocznienia ich w limfoscyntygrafii. W pozostałych przypadkach kierował się oceną ręcznego detektora promieniowania gamma oraz oceną barwnikową [142]. Ciekawe spostrzeżenie podaje Marchal, który także znacząco częściej obserwował powodzenie w identyfikacji WW po uwidocznieniu go w limfoscyntygrafii, ale także to, że w przypadku braku jego uwidocznienia częściej stwierdzano przerzuty do węzłów chłonnych [131], zaś Rousseau zaob-

serwował, że w przypadku braku uwidocznienia węzłów wartowników w limfoscyn-tygrafii stacjonarnej ilość zidentyfikowanych śródoperacyjnie WW nie różniła się statystycznie istotnie, ale wielkość zmian przerzutowych w węzłach określonych jako wartownicze była znacząco większa niż w przypadku dodatniej limfoscyn-tygrafii [174].

Langer [117] i Watanabe [230] zauważyli, że w każdym przypadku uwidocznienia WW w limfoscyn-tygrafii jest możliwa jego identyfikacja śródoperacyjna. Krausz [113] podaje 72% skuteczność identyfikacji WW za pomocą limfoscyn-tygrafii po podaniu znacznika przyguzowo, stwierdzając, że na brak wizualizacji WW ma wpływ stopień złośliwości guza nowotworowego, a co za tym idzie, częstość przerzutów do węzłów chłonnych. W nawiązaniu do tych wyników interesujące wydaje się doniesienie Posther i wsp. [163], którzy podają 98,7% skuteczność identyfikacji WW po podaniu znacznika izotopowego przyguzowo przy ocenie limfoscyn-tygraficznej wykonanej jedynie u 57% chorych. Dodatkowo praca ta odbiega od poglądów dotyczących nabywania doświadczenia, gdyż do tej wieloosrodkowej pracy byli rekrutowani chirurdzy mogący udokumentować 20 wykonanych zabiegów identyfikacji WW przy 85% skuteczności i aż do 15% wyników fałszywie ujemnych.

Przytoczone powyżej wyniki doświadczeń wielu autorów nie wyjaśniają dostatecznie problemu wartości zastosowania oceny limfoscyn-tygraficznej w procesie identyfikacji WW. Wspólną tezę tych badań jest jednak to, że w przypadku uwidocznienia WW w obrazie limfoscyn-tygrafii istnieje praktycznie 100% możliwość jego śródoperacyjnej identyfikacji. Wychodząc z tego założenia, na podstawie wyników badań własnych oraz informacji z piśmiennictwa, postanowiłem określić czynniki mogące mieć wpływ na wynik tego badania oraz obecność przerzutów do węzłów chłonnych. W tym celu dokonano oceny czynników kliniczno-patomorfologicznych w ramach Etapu IIb.

Wyniki badań Etapu I wykazały wpływ wielkości masy ciała mierzonej wskaźnikiem BMI, stopnia złośliwości histologicznej guza oraz zarysu guza w ocenie klinicznej na powodzenie identyfikacji WW w grupie chorych, u których znacznik izotopowy i barwnikowy podani podskórnym, przytoczkowo. Stopień złośliwości guza oraz jego wielkość mierzona w trakcie badania przez patologa miały wpływ na obecność przerzutów raka w węzłach. Wyniki te zweryfikowano poddając je ocenie z grupą chorych, u których ocenę WW wykonano podobną metodą, używając jedynie znacznika o małej cząsteczce (albumina lub siarczek renu). Oceniano zależność pomiędzy uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie limfoscyn-tygrafii i stwierdzono, że wpływ na wynik tego badania miał wydłużający się czas pomiędzy podaniem znacznika izotopowego a oceną scyn-tygraficzną, obecność istniejących przerzutów w węzłach chłonnych, obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych a także obecność receptorów progesteronowych w komórkach raka.

Wyniki te wpłynęły na decyzję o rozpoczęciu badania markerów nowotworowych i czynników patomorfologicznych w celu określenia ich wpływu na występowanie przerzutów do WW oraz wpływu na występowanie wyników fałszywie ujem-

nych w grupie chorych, u których badanie limfoscyntygraficzne wykazało kumulację znacznika izotopowego w WW i został on wiarygodnie zidentyfikowany i zbzdany.

Schoppmann w pracy dotyczącej wartości prognostycznej naciekania nowotworowego naczyń limfatycznych w raku piersi stwierdził wpływ tego czynnika zarówno na obecność przerzutów w węzłach chłonnych jak i okresu wolnego od wznowy miejscowej [180]. Cecha ta była niezależna od wielkości guza i typu histologicznego, częściej natomiast występowała w III stopniu złośliwości histologicznej oraz starszym wieku. Na kryterium wieku jako cechy wpływającej na skuteczność identyfikacji WW wskazują także liczne prace innych autorów, z których jedni zauważają mniejszą skuteczność identyfikacji u starszych kobiet w porównaniu z młodszymi [26,38,123,131,163,174], podczas gdy inni nie zauważają takiego wpływu [30,62,69,75,110,134,149,156,168,220,226]. Sener [184] uważa, że zwiększona ilość niepowodzeń w identyfikacji w starszym wieku jest związana z mniejszą gęstością tkanki gruczołowej w piersi. Ta obserwacja jest związana z techniką identyfikacji WW, gdyż we wszystkich wymienionych pracach podających wpływ wieku znacznik izotopowy był podawany przyguzowo, w obręb tkanki gruczołowej. W pracach, w których nie obserwowano takiej zależności jedynie w jednej pracy znacznik był podawany zarówno przyguzowo jak i śródskórnie. Ani jedna praca zwracająca uwagę na zależność identyfikacji od wieku nie była oparta o technikę podawania znacznika inną aniżeli przyguzową. Marchal [131] wyraźnie zaznacza, że starszy wiek miał wpływ na wyniki po podaniu znacznika przyguzowo w stosunku do podania śródskórnego. Także wyniki własne niniejszej pracy wskazują na brak takiej zależności przy podaniu znacznika śródskórnie przyotoczkowo.

Osobną sprawą, ale także mającą związek z ilością tkanki gruczołowej w piersi jest zależność identyfikacji WW od masy ciała. Własne badanie prowadzone w ramach Etapu IIb nie wykazało takiej zależności bez względu na rodzaj nośnika (małocząsteczkowy vs wielocząsteczkowy) a także nie wykazało związku z ilością tkanki gruczołowej mierzonej według klasyfikacji Wolfe na podstawie obrazu zdjęć mammograficznych.

Zależność pomiędzy stopniem otyłości mierzonym indeksem BMI a skutecznością identyfikacji WW oraz ilością wyników fałszywie ujemnych są opisane jedynie w kilku pracach [131,156,163,174]. W dwóch z nich na gorszą identyfikację WW ma wpływ zarówno wiek jak i masa ciała określona wskaźnikiem na więcej niż 29 pkt. We wszystkich tych pracach znacznik podawano przyguzowo. Okamoto zwraca uwagę na wpływ zwiększonego BMI na częstsze występowanie przerzutów do WW [156]. Takiej zależności nie obserwowałem badając pod tym względem wyniki uzyskane w Etapie I. Analizując wyniki uzyskane w ramach Etapu III, gdzie wyeliminowano wpływ uwidocznienia WW na wyniki poprzez kwalifikację do oceny cech kliniczno-morfologicznych jedynie chorych, u których WW został jednoznacznie zidentyfikowany techniką izotopową, nie obserwowałem wpływu BMI na obecność przerzutów do WW, ale BMI powyżej 29 częściej był związany z obecnością zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych. Może to mieć zwią-

zek z niedoszacowaniem zarówno wielkości guza w badaniu klinicznym jak i stanu regionalnych węzłów chłonnych u chorych z dużą ilości tkanki tłuszczowej. Świadczyć o tym może także brak zależności pomiędzy oceną kliniczną wielkości guza (cT) a obecnością przerzutów do WW, podczas gdy istniała taka zależność odnośnie wielkości guza ocenianego w badaniu przez patologa (pT). W tym aspekcie zastrzeżenie budzi także ocena granic guza w badaniu klinicznym, która jednak nie miała wpływu na obecność zmian przerzutowych w węzłach. Taką zależność obserwowali m.in. Martin [134], Chagpar [26] i Leppanen [123], podczas gdy Choi [30], badając tę cechę, nie stwierdził wpływu na częstość występowania przerzutów węzłowych.

Wielkość guza jest ściśle związana z częstością przerzutów do węzłów chłonnych [5,75,149,156,176,199,220,223], podczas gdy według wielu autorów, nie ma ona wpływu na proces identyfikacji WW [26,28,110,123,163]. Odmiennego zdania jest Martin, który zauważył zależność wielkości guza od skuteczności biopsji WW oraz ilości wyników fałszywie ujemnych [134]. Zaobserwowano także zależność pomiędzy wielkością guza a częstością przerzutów w innych niż WW węzłach [43,62,69,156,176,231] aczkolwiek Ishikawa nie obserwował takiej zależności [86]. Także w przypadku obserwowania takiej zależności opinie są podzielone odnośnie granicznej wielkości guza. Fourier [62] podaje jako wartość graniczną 2 cm, Weiser [231] 1 cm, zaś Greco [75], opisując ilość wznów pachowych, za wartość graniczną oceny wielkości guza mającą wpływ na ten stan podaje 3 cm.

Parametrem często ocenianym odnośnie powodzenia identyfikacji WW, ilości WFU oraz obecności przerzutów w węzłach jest obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych.

Wyniki własne wskazują, że zatory z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych były częściej obecne w przypadku przerzutów w węzłach chłonnych a także w innych niż WW węzłach ale przy jednoczesnym zajęciu WW przez przerzuty. Także częściej obserwowano obecność mikroprzerzutów w innych niż WW węzłach jeśli były obecne zatory z komórek nowotworowych. Podobną zależność zaobserwowano odnośnie naciekania torebki WW i obecnych przerzutów w innych niż węzeł wartowniczy węzłach. Podobne zależności obserwował Viale [226], który w materiale 1228 chorych nie stwierdził innej zależności odnośnie istnienia przerzutów w węzłach pozawartowniczych. Podobną ocenę podaje Gipponi [69], zaś Truong [206], który podaje, że także w przypadku wznowy miejscowej u pacjentów z brakiem obecnych przerzutów w węzłach częściej obserwuje się wznowę miejscową, zaś za główny czynnik mający na to wpływ podaje zatory w naczyniach limfatycznych, starszy wiek, ujemne receptory hormonalne i wysoki stopień złośliwości histologicznej.

Wyniki tego badania wykazały w analizie jednoczynnikowej, że wpływ na obecność przerzutów do węzłów miał typ nowotworu (rak zrazikowy lub postać mieszaną w porównaniu do raka przewodowego), wzrastający stopień złośliwości histologicznej guza oraz indeks aktywności mitotycznej powyżej 20.

Nie obserwowano wpływu wartości markerów nowotworowych jak receptory HER2/neu i Ki67. Także występowanie receptorów hormonalnych nie miało wpływu na obecność przerzutów do WW. Brak Receptorów progesteronowych częściej współistniał z niepowodzeniami identyfikacji WW w ocenie wyników Etapu IIb, co jest zastanawiające i wymaga dalszych badań, zwłaszcza w świetle braku takich spostrzeżeń w piśmiennictwie.

W analizie tej stwierdzono istotny wpływ obecności przerzutów do WW oraz zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych na niepowodzenie identyfikacji WW oceniane badaniem limfoscyntygraficznym.

Analiza wieloczynnikowa wyników Etapu III wykazała zależność pomiędzy obecnością przerzutów do WW a typem histologicznym nowotworu o utkaniu inwazyjnego raka zrazikowatego, wysokim stopniem złośliwości histologicznej guza oraz obecnością zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych. Nie zaobserwowałem różnicy w liczbie wyników fałszywie ujemnych pomiędzy inwazyjnymi postaciami raka przewodowego a zrazikowatego. Analizując jednak wyniki identyfikacji WW należy pamiętać, że inwazyjny rak zrazikowy często występuje w postaci wieloogniskowej, co może mieć wpływ kierunku spływu chłonki z miejsca podania znacznika wyznaczonego dla zdiagnozowanego pojedynczego guza. Na ten aspekt wskazuje m.in. Raje [166] i potwierdza to Du Toit [51], który zaobserwował, że wznowa miejscowa po wycięciu jednoogniskowego raka zrazikowatego naciekającego jest częstsza aniżeli po wycięciu naciekającego raka przewodowego. Wykonywana limfadenektomia pachowa w okresie nabywania doświadczenia jako zabiegu podstawowego (po szkoleniowej ocenie węzła wartowniczego) nie pozwala na własną ocenę tej sytuacji klinicznej, aczkolwiek aspekt ten powinien być brany pod uwagę w przypadku klinicznego zastosowania oceny WW jako ostatecznej diagnostyki stanu regionalnych węzłów chłonnych. Celowe byłoby w tym przypadku uzyskanie potwierdzenia obecności inwazyjnego raka zrazikowatego w biopsji gruboigłowej oraz potwierdzenia jednoogniskowości guza badaniem rezonansu magnetycznego.

W poniższej tabeli (Tab.54.) przedstawiono zależność pomiędzy różnymi czynnikami klinicznymi i morfologicznymi a ich wpływem na identyfikację WW, obecność przerzutów w WW i obecność przerzutów w węzłach pozawartowniczych.

Tab.54. Zależność pomiędzy różnymi czynnikami klinicznymi i morfologicznymi a ich wpływem na identyfikację WW

Tab.54. *Correlation between different clinical and morphological factors and their influence on the lymph nodes identification*

Autor	Ilość pacjentów	Receptory hormonalne	Ki67	HER2/neu	Wielkość guza	Stopień złośliwości histologicznej	Naciekanie torebki WW	Naciekanie naczyń chłonnych	BMI
Poster ^[163]	5237				+				+
Martin ^[134]	4117				+				
Viale ^[226]	1228	-	-		-	-		+	
Chagpar ^[26]	4132				-				
Cserni ^[43]	150				+		+		
Natanson ^[149]	985	-		+	+	+			
Badgwell ^[5]	222	-			+	(1)		+	
Sachdev ^[176]	212	-			+	(2)		+	
Ishikawa ^[86]	1092	-			-			-	
Leppanen ^[123]	290				-				+
Choi ^[30]	81	+						+	
Gipponi ^[69]	116				+	-		+	
Fournier ^[62]	194	+		+	+	(4)		-	
Okamoto ^[156]	512				+				+
Veronesi ^[220]	379	-	+	(5)	+		+		
Bucci ^[21]	240				+				+
Weiser ^[231]									
Tan ^[199]		-			+	(6)			
Kuehn ^[114]	1124	-						-	
Changsrj ^[28]	131	-	-		-	-	+		
Reed ^[168]	385	+	(7)			+			
Greco ^[75]		-	+	-	+	(8)	+		
Badanie własne	86	-	-	-	+	(9)	+	+	-

- (1) – pT
 (2) – guz > 2 cm
 (3) – zależność dotyczy węzłów piersiowych wewnętrznych. Przy ocenie węzłów pachowych bez istotnej zależności
 (4) – ocena guza > 2 cm vs < 2 cm
 (5) – Ki67 > 20%
 (6) – ocena guza > 1,5 cm vs < 1,5 cm
 (7) – zależność dotyczy braku Receptorów Progesteronowych
 (8) - ocena guza > 3 cm vs < 3 cm
 (9) – zależność dotyczy pT. Nie stwierdzono zależności odnośnie klinicznej wielkości guza (cT)

Problemem często poruszającym w dyskusji dotyczącej izotopowej metody identyfikacji WW jest bezpieczeństwo personelu medycznego przed narażeniem na promieniowanie jonizujące. Dotyczy to zarówno chirurgów, personelu pomocniczego

go jak i patologów [84,182,183,196]. Zagrożenie to wzrasta wraz zastosowaniem wzrastającej dawki izotopu, wynoszącej przeciętnie 0,3 – 3,0 mCi, oraz czasu od podania znacznika do wykonania zabiegu i oceny przez patologa, wynoszącym od 0,5 do 24 godzin [8,15,39,40,79,121,125,128,139,209,220]. Optymalnym sposobem postępowania wydaje się być podanie izotopu o małej aktywności, rozpuszczonego w nośniku o małej cząsteczce (szybki czas przechodzenia do węzłów) i wykonaniu oznaczenia w krótkim czasie od jego podania [102,121,220]. Innym sposobem na uniknięcie wzmoczonego narażenia na napromieniowanie jest wykonanie badania w dniu następnym po podaniu izotopu, gdy jego aktywność maleje wraz z upływem czasu [15,39,40,79,106,110,125,209].

Ze względu na nieufność personelu odnośnie zastosowania izotopów w pomieszczeniach otwartych i jego rzeczywiste bezpieczeństwo radiologiczne uważam, że w każdym ośrodku wykonującym biopsję WW metodą izotopową należy wykonać pomiary pochłoniętych dawek promieniowania, co zalecają także inni autorzy [84,182,183].

Najbardziej narażone na promieniowanie są dłonie osób wykonujących badanie [212]. W związku z tym, dla oceny własnej narażenia na promieniowanie po podaniu izotopu dla oceny WW wykonałem pomiar z użyciem dawkomierzy pierścieniowych (Fot.30) oraz dawkomierza kontrolnego oceniającego promieniowanie tła. Badaniu poddano 28 osób (chirurdzy, patolodzy, pielęgniarki) po wcześniejszym uzyskaniu ich zgody na udział w badaniu. Uzyskane wyniki wykazały brak uchwytanego narażenia na promieniowanie po podaniu radioaktywnego izotopu technetu Tc^{99m} o aktywności 0,5 – 1,0 mCi u wszystkich badanych osób. Badanie nasze było pierwszym tego typu w Polsce [91], zaś wyniki potwierdzające bezpieczeństwo metody w raku piersi opisał następnie Jeziorski i wsp. [150]. Obie prace potwierdzają bezpieczeństwo personelu biorącego udział w procedurze oznaczania WW przy zastosowaniu podanej powyżej dawki izotopu. Pochłonięta dawka promieniowania jest niska i wynosi mniej niż 0,4 mSv, czyli nie przekracza dawki pochłoniętej podczas badania mammograficznego. Dawka ta jest na tyle niska, że nie stanowi zagrożenia dla kobiet w ciąży przy jednorazowym narażeniu, oczywiście wykluczając w tym aspekcie narażenie podczas pierwszego trymestru ciąży, gdy dokonuje się organogeneza [182,183]. Użycie niskich aktywności izotopu umożliwia chirurgowi wykonanie ponad 2 000 godzin takich zabiegów, pielęgniarcie uczestnictwo w 33 000 godzinach tej procedury zaś patologowi 14 000 godzin badań WW [212]. Pochłonięta dawka promieniowania po podaniu izotopu Tc^{99m} o aktywności 0,1 mCi nie przekracza 0,015% maksymalnej dawki promieniowania dla populacji nie narażonej na promieniowanie według norm Unii Europejskiej [196]. Uzyskane wyniki badania własnego oraz danych z piśmiennictwa [60,84,150,196,227] upoważniają do stwierdzenia, że narażenie personelu medycznego na promieniowanie związane z wykonywaniem procedury oznaczania WW jest niewielkie i nie stanowi przeciwwskazania do jej stosowania.

Jak wspomniałem wcześniej, kryteria wiarygodnej oceny węzła wartowniczego (skuteczność metody powyżej 90% i częstość wyników fałszywie ujemnych poniżej

5%) określono na konferencji w Filadelfii w 2001 roku [71]. Ocena histopatologiczna tego węzła w rutynowym badaniu pooperacyjnym jest zależna od sposobu badania (ilość skrawków, ocena barwnikowa i immunohistochemiczna) i jest standardowa dla każdego ośrodka.

Problemem pozostaje wiarygodna ocena śródoperacyjna węzła wartowniczego, która pozwalałaby na jednoczesowe wykonanie limfadenektomii w przypadku obecności przerzutów raka piersi lub jej ostateczne uniknięcie przy braku komórek przerzutowych w węźle.

W materiale własnym w badaniu w ramach Etapu IV w grupie 71 chorych węzł wartowniczy (od 1 do 3) zidentyfikowano u wszystkich chorych kwalifikowanych do tej metody po uzyskaniu pozytywnego wyniku limfoscyntygrafii (wizualizacja WW i wyznaczenie jego rzutu na skórę) [93].

Biopsja odciskowa wykazała obecność przerzutów u 13 chorych. U 11 z nich wielkość ogniska przerzutowego była większa niż 2 mm (makroprzerzut), zaś u pozostałych dwóch poniżej 2 mm (mikroprzerzut).

Rutynowe badanie histopatologiczne pooperacyjne całego węzła chłonnego wykazało obecność mikroprzerzutów u następnych 2 chorych, u których wynik biopsji odciskowej był ujemny (wyniki fałszywie ujemne).

W pozostałych przypadkach dokładne badanie histopatologiczne potwierdziło obecność przerzutów raka piersi (brak wyników fałszywie ujemnych). Na podstawie uzyskanych wyników czułość biopsji odciskowej oceniono na 86,7%, zaś specyficzność na 100%. PPV wynosiła 100%, NPV 97,1%, skuteczność identyfikacji oceniono na 97,5%. Ze względu na fakt, że wyniki fałszywie ujemne obejmowały jedynie mikroprzerzuty, dokonano oceny czułości i specyficzności metody w zakresie oceny makroprzerzutów. W obu przypadkach parametry te wynosiły 100%. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie wieku, stopnia złośliwości histopatologicznej, cechy T (cT i pT) oraz liczby węzłów wartowniczych. Istotną różnicę ($p < 0.05$) obserwowano w zakresie typu histopatologicznego guza. W grupie chorych z mikroprzerzutami do WW typ inwazyjnego raka zrazikowatego występował u 3 z 4 chorych (75%) podczas gdy w grupie chorych z makroprzerzutami przeważał typ raka przewodowego zaś typ zrazikowaty występował jedynie u jednego chorego (9%).

Do metod stosowanych w identyfikacji przerzutów w SN należy przedstawione w naszej pracy badanie cytologiczne uzyskane z biopsji odciskowej z obu przeciętych połówek węzła. Czułość tej metody zależy z jednej strony od wiarygodności identyfikacji węzła wartowniczego [59], z drugiej zaś od wiarygodności samego badania cytologicznego. Czułość ta wynosi 78% - 99% i jest związana z metodologią i dokładnością oceny węzła w warunkach badania śródoperacyjnego [29, 59, 80, 111, 116, 146, 182, 192].

Wszystkie pacjentki przedstawione w pracy były kwalifikowane do śródoperacyjnej oceny węzła wartowniczego jedynie wówczas, gdy był on uwidoczniiony i oz-

naczony w badaniu limfocytygraficznym. Pozwoliło to na uniknięcie niepewności co do wiarygodności samej metody oznaczania WW i wpłynięcia na ostateczne wyniki badania śródoperacyjnego.

W metodologii badania zastosowaliśmy inny sposób przekrawania węzła chłonnego dla uzyskania powierzchni do odcisku na szkiełku podstawowym. Węzeł był przekrawany nie w jego najszerszym miejscu jak podają inni autorzy [116,182,192] ale wzdłuż wnikającego do węzła naczynia chłonnego co pozwala na uzyskanie dostępu do warstwy podtorebkowej tej okolicy.

Podobnie jak prace wielu innych autorów [29, 111, 146, 155, 182, 222] także niniejsze badanie wykazało znaczącą różnicę w ocenie mikroprzerzutów w stosunku do makroprzerzutów. Czułość metody w ocenie przerzutów większych aniżeli 2 mm wynosiła w analizowanym materiale 100 %, podczas gdy mikroprzerzuty wykryto śródoperacyjnie jedynie u połowy pacjentów.

Różnice w identyfikacji mikroprzerzutów w ocenie śródoperacyjnej nie wydają się być zależne od metody badania (biopsja odciskowa czy badanie ze skrawków mrożonych) gdy oceny dokonujemy badając jedynie ograniczoną ilość preparatów [59,182,192]. Poprawę wyników, zwłaszcza w ocenie mikroprzerzutów, można uzyskać wykonując badanie całego węzła uzyskując preparaty ze skrawków mrożonych ciętych co 50 μm [71,162] przy udziale badającego patologa doświadczonego w ocenie cytologii [182]. Jednak możliwość wykonania tak dokładnego badania jest w większości ośrodków niedostępna i niemożliwa z powodu kosztów. Wspominając ten aspekt należy zauważyć, że badanie cytologiczne z biopsji odciskowej jest 3-krotnie tańsze aniżeli badanie ze skrawków mrożonych, nie wspominając o śródoperacyjnym dokładnym badaniu całego węzła [98,182].

Problem, który należy rozważyć wykonując badanie śródoperacyjnie węzła wartowniczego dotyczy wiarygodności metody oraz jego wpływu na postępowanie terapeutyczne, zarówno doraźne jak i ostateczne. W naszym materiale biopsja odciskowa była całkowicie wiarygodna w ocenie makroprzerzutów, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [59,111,182,192]. Podobne wyniki dotyczą także oceny śródoperacyjnej metodą skrawków mrożonych [155]. Problemem pozostaje kwestia oceny przerzutów mniejszych niż 2 mm (mikroprzerzuty). W niniejszym badaniu 50% mikroprzerzutów nie zostało wykrytych śródoperacyjnie: ich obecność wykazało rutynowe dokładne badanie całego węzła. Wyniki fałszywie ujemne dotyczące mikroprzerzutów są powszechne w rutynowo wykonywanym badaniu śródoperacyjnym. Nie powodują one jednak podjęcia nieadekwatnej do stopnia zaawansowania choroby decyzji terapeutycznej a jedynie ją odsuwają w czasie [71]. Czynnikiem, który ma negatywny wpływ na racjonalne postępowanie są wyniki fałszywie dodatnie. Większość cytowanych publikacji [29,59,71,116,146,182, 192,211], a także wyniki mojej pracy wskazują, że nie występują one lub występują niezwykle rzadko. Dotyczą zazwyczaj przypadków, gdzie badanie śródoperacyjnie jest wykonywane metodą immunohistochemiczną, a nie metodą z wykorzystaniem jedynie hematoksyliny i eozyny [80,111], na co wskazuje też w swojej pracy Turner [208] i Rao [167].

Ciekawe wyniki zaobserwowaliśmy analizując liczbę mikroprzerzutów w zależności od typu histologicznego guza. Większość z nich występowała w przypadku zrazikowatego raka naciekającego. Ze względu na małą liczebnie grupę chorych należy jednak ostrożnie podchodzić do tych wyników pomimo istotnej różnicy ($p < 0.05$).

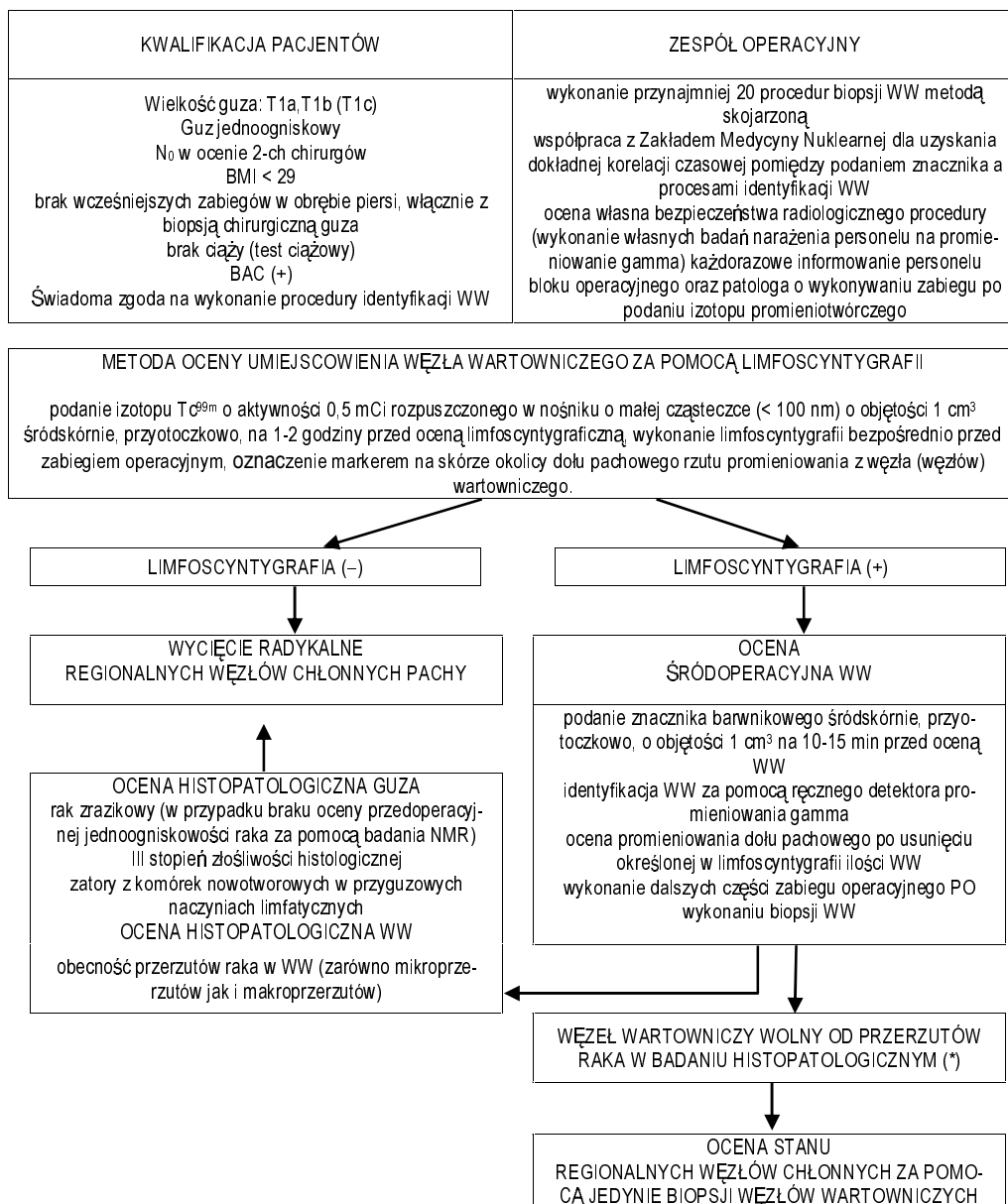
Powyższe opracowanie nie miało za zadanie opracowania jednej, niepodważalnej techniki identyfikacji węzłów wartowników. Nie miało także na celu wykazania, że zastosowana technika jest pod każdym względem najlepsza dla osiągnięcia założonych celów. Nadal istnieje potrzeba prowadzenia badań nad standaryzacją techniki biopsji węzłów wartowniczych w raku piersi, na co zwraca uwagę m.in. Maggard [129] i Bold [13]. Zbyt wiele istnieje problemów i rozbieżności dotyczących tej metody, ażeby można byłoby ją obecnie ujednolicić dla odpowiedzi na wiele problemów związanych z oszczędzającą oceną regionalnych węzłów chłonnych w raku piersi [14, 158]. Do nierozwiązanych problemów należy m.in. ocena węzłów pozapachowych, na co zwraca uwagę unowocześniona klasyfikacja TNM, zastosowanie biopsji WW w przypadku chorych z cN₀ kwalifikowanych do chemioterapii przedoperacyjnej [37, 202, 216], w guzach wieloogniskowych [73, 119], sposobu chirurgicznego leczenia chorych z mikroprzerzutami do WW [74, 115, 117] czy wyboru leczenia przerzutów do pachy (zabieg operacyjny czy radioterapia) bez wcześniejszej oceny ich stanu [221] czy też u chorych z przerzutami do WW (Badanie EORTC nr 10981/22023) [82]. Nie rozstrzygnięta jest także kwestia oznaczania WW w przypadku raka przewodowego nienaciekającego lub z mikronaciekaniem [24, 85, 236].

W mojej pracy starałem się wskazać podstawowe problemy, które występują w procesie identyfikacji węzła wartowniczego oraz drogi wyboru dla uzyskania najbardziej wiarygodnej techniki, umożliwiającej bezpieczne zastosowanie tego sposobu oceny regionalnych węzłów chłonnych. Mam głęboką nadzieję, że moja praca przyczyni się w jakimś stopniu do szerszego zastosowania biopsji węzła wartowniczego w raku piersi w Polsce i ułatwi dochodzenie do uzyskania optymalnej techniki jego identyfikacji w innych ośrodkach.

WNIOSKI

1. W ocenie stanu regionalnych pachowych węzłów chłonnych metodą biopsji węzła wartowniczego najbardziej wiarygodna jest technika skojarzona barwnikowo-izotopowa przy podaniu znaczników śródskórnio, przytoczkowo;
2. Uwidocznienie węzła wartowniczego w badaniu limfoscyntygraficznym jest podstawowym warunkiem jego wiarygodnej, śródoperacyjnej identyfikacji oraz ograniczenia wyników fałszywie ujemnych. Istnieje zależność pomiędzy wielkością cząsteczki nośnika dla izotopu, czasem jego podania i oceną limfoscyntygraficzną oraz śródoperacyjną. Zależność ta powinna być brana pod uwagę przy opracowaniu własnej metodologii biopsji węzła wartowniczego;
3. Ostateczna decyzja o kwalifikacji do oceny przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych metodą biopsji węzła wartowniczego powinna być podejmowana po uzyskaniu wyników badania histopatologicznego guza. Obecność zatorów z komórek nowotworowych w przyguzowych naczyniach limfatycznych stanowi przeciwwskazanie do opierania się na informacji z badania jedynie węzła wartowniczego;
4. Metoda identyfikacji węzła wartowniczego jest bezpieczna dla osób biorących w niej udział przy stosowaniu izotopu o aktywności 1 mCi;
5. Śródoperacyjna ocena węzła wartowniczego metodą biopsji odciskowej jest przydatna klinicznie ze względu na dużą wiarygodność i brak wyników fałszywie dodatnich
6. Wprowadzono nowe kryterium oceny wyników biopsji węzła wartowniczego: Wskaźnik Wiarygodności Metody. Pozwala on zarówno na obiektywną ocenę własnej metody jak i porównanie jej z wynikami z innych ośrodków, bez względu na różnice metodologiczne;
7. Metoda identyfikacji węzłów wartowniczych w porównaniu do aktualnych standardów klinicznych jest tańsza i zapobiega niepotrzebnemu z klinicznego punktu widzenia wykonywaniu kosztownych procedur jakimi są limfadenektomie pachowe
8. Na podstawie wyników własnych badania opracowano algorytm postępowania umożliwiający najbardziej wiarygodną ocenę stanu regionalnych węzłów chłonnych pachy metodą identyfikacji węzłów wartowniczych.

Algorytm postępowania dla uzyskania wiarygodnej oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych pachy metodą identyfikacji węzłów wartowniczych



(*) -ocena WW metodą śródoperacyjnej biopsji odciskowej jako możliwa do zastosowania opcja kliniczna

STRESZCZENIE

Standardem chirurgicznego leczenia raka piersi jest amputacja lub miejscowe wycięcie guza z marginesem tkanek zdrowych. W każdej z tych metod wykonuje się całkowite wycięcie regionalnych węzłów chłonnych pachy. W około 70% kobiet z rakiem piersi bez klinicznie wyczuwalnych węzłów nie zawierają one przerzutów. Z klinicznego punktu widzenia kobiety te nie odnoszą korzyści terapeutycznych z takiego postępowania, będąc jednocześnie narażonymi na powikłania związane z wycięciem regionalnego układu chłonnego, takimi jak obrzęk, zaburzenia czucia powierzchownego, infekcje, chłonetok i inne.

Metodą, która może pozwolić na uniknięcie niepotrzebnego zabiegu na układzie chłonnym jest diagnostyka przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych metodą biopsji węzła wartowniczego. Polega ona na identyfikacji pierwszego węzła chłonnego na drodze naczyń limfatycznych biegnących od strony guza. Prawdopodobieństwo istnienia w nim przerzutów jak w węźle określającym stan regionalnych węzłów chłonnych jest bardzo wysokie. Niestety, brak jasnych kryteriów oceny WW i dokładnych, bezpiecznych wskazań, a także wyraźnych przeciwwskazań, powoduje, że metoda ta, pomimo tak dużej liczby prac i ogromnego zainteresowania w świecie medycznym, nie jest szeroko stosowana ani w Polsce ani w większości ośrodków pozaklinicznych na świecie.

Niniejsza praca stanowi podsumowanie własnych doświadczeń oceny biopsji węzła wartowniczego w raku piersi i ma na celu próbę stworzenia algorytmu postępowania dla bezpiecznego wdrożenia metody oznaczania WW w ośrodkach zajmujących się chirurgią raka piersi.

Materiał i Metoda

Badana grupa obejmuje 487 chorych z pierwotnym rakiem piersi bez klinicznie wyczuwalnych węzłów chłonnych, leczonych w okresie 10.1998 – 06.2006 rok. Badanie było zaplanowane prospektywnie: przed przystąpieniem do badania określono kryteria doboru chorych: brak klinicznie wyczuwalnych węzłów chłonnych w obrębie dołu pachowego w ocenie przynajmniej dwóch chirurgów, guz jednoogniskowy, wyczuwalny palpacyjnie lub widoczny w obrazie ultrasonograficznym, rozpoznanie raka uzyskane z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej, zgoda pacjentki na badanie. Kryteriami wykluczającymi z badania były: ciąża, wieloogniskowość zmian nowotworowych, wcześniejsze zabiegi wykonane w obrębie piersi lub regionalnego układu chłonnego pachy, powiększone klinicznie węzły chłonne lub brak jednoznacznej oceny odnośnie braku ich powiększenia, brak zgody pacjentki na badanie.

Poniżej przedstawiono zbiorczo poszczególne grupy chorych (w zależności od metodologii oznaczania WW) będące przedmiotem analizy metody:

Grupa I – obejmuje 51 chorych operowanych okresie 10.1998 – 12.1999. Węzeł wartowniczy był oznaczany metodą skojarzoną: barwnikową (Patentblue V) oraz izotopową (Tc^{99m} o aktywności 1,0 – 1,5 mCi [37 – 56 MBq], nośnik: roztwór albuminy - Nanocoll). Miejsce podania znaczników: przyguzowo. Limfoscyntygrafia przedoperacyjna u każdego chorego.

Grupa II – obejmuje 243 chorych operowanych w okresie 01.2000 – 03.2006. Węzeł wartowniczy był oznaczany metodą barwnikową (Patentblue V lub błękit metylenowy). Miejsce podania: śródskórnienie, przyotoczkowo.

Grupa III – obejmuje 161 chorych operowanych w okresie 11.2001 – 04.2006. Węzeł wartowniczy był oznaczany metodą skojarzoną: barwnikową (błękit metylenowy) oraz izotopową (Tc^{99m} o aktywności 1,0 – 1,5 mCi [37 – 56 MBq], nośnik: chlorek cynawy – 72 chorych, roztwór koloidowy albuminy – 50 chorych, roztwór siarczku renu – 39 chorych. Miejsce podania: śródskórnienie, przyotoczkowo. Limfoscyntygrafia przedoperacyjna u każdego chorego.

Grupa IV – obejmuje 32 chorych operowanych w okresie 06.2005 – 06.2006, u których wykonano zabieg leczenia oszczędzającego piersi (BCT – Breast Conserving Treatment) z oceną węzła wartowniczego jako jedynej metody diagnostycznej oceny obecności przerzutów raka piersi regionalnym układzie chłonnym pachy. Węzeł wartowniczy był oznaczany metodą skojarzoną: barwnikową (błękit metylenowy) oraz izotopową (Tc^{99m} o aktywności 0,5 – 1,0 mCi [37 – 56 MBq], nośnik: roztwór koloidowy albuminy – 11 chorych, roztwór siarczku renu – 21 chorych. Miejsce podania: śródskórnienie, przyotoczkowo. Limfoscyntygrafia przedoperacyjna na 1-2 godziny po podaniu izotopu u każdego chorego.

Badanie wykonano Etapami, z których każdy poprzedni był analizowany pod kątem wniosków możliwych do zastosowania w kolejnym. Etapy prowadzenia badań przedstawiono poniżej:

Etap I

Ocena metody oznaczania WW pod kątem przydatności i wiarygodności klinicznej, bezpieczeństwa dla chorego i personelu.

Wybór metody do dalszej oceny.

Etap IIa

Ocena wpływu wielkości nośnika i czynnika czasu w optymalnej ocenie WW.

Etap IIb

Ocena wpływu wizualizacji limfoscyntygraficznej na wiarygodność procesu identyfikacji węzłów wartowniczych.

Etap III

Ocena wpływu czynników klinicznych i rokowniczych na występowanie przerzutów do WW

Etap IV

Ocena biopsji odciskowej jako śródoperacyjnej diagnostyki przerzutów do WW i jej przydatność w podejmowaniu decyzji o odstąpieniu od wykonania limfadenektomia

Etap V

Opracowanie algorytmu postępowania dla bezpiecznego wdrożenia metody oznaczania węzła wartowniczego w raku piersi w ośrodkach onkologicznych na podstawie wyników badań własnych oraz danych z piśmiennictwa

Wyniki

Dokładna analiza wyników materiału klinicznego z poszczególnych Etapów badań pozwoliła na opracowanie poniższych wniosków roboczych

ETAP I

1. Metoda skojarzona barwnikowo-izotopowa jest bardziej wiarygodna aniżeli metoda barwnikowa w ocenie umiejscowienia WW oraz liczby wyników fałszywie ujemnych
2. Krzywa uczenia (doświadczenie chirurga) ulega poprawie w miarę ilości wykonanych zabiegów biopsji WW. Nie ma jednak wpływu na ilość wyników fałszywie ujemnych w metodzie barwnikowej, które utrzymują się na tym samym poziomie.
3. Liczba niepowodzeń identyfikacji WW w zakresie dołu pachowego była największa w przypadku podawania znaczników przyguzowo. W przypadku podawania znaczników śródskórnie, przyotoczkowo ilość niepowodzeń była mniejsza i nie różniła się istotnie pomiędzy metodą barwnikową a skojarzoną izotopowo-barwnikową.
4. W przypadku metody skojarzonej, przy podaniu znaczników śródskórnie, przyotoczkowo, nie obserwowano sytuacji, gdy węzeł wartowniczy nie zawierał izotopu a zawierał barwnik.
5. W przypadku uwidocznienia WW w limfoscyntygrafii był on częściej identyfikowany śródoperacyjnie niż przy ujemnym wyniku tego badania.
6. Nie obserwowano istotnej różnicy w liczbie zajętych przez przerzuty raka WW pomiędzy badanymi Grupami.
7. Zastosowany nowy wskaźnik oceny metody identyfikacji WW – Wskaźnik Wiarygodności Metody (WWM) – lepiej niż dotychczas stosowane wskaźniki (czu-

łość metody, dokładność, ujemna wartość predykcijna) wykazał różnice pomiędzy metodami. Wykazał on także większą wiarygodność metody skojarzonej przy podaniu znaczników śródskórnie przytoczkowo.

8. Umieszczenie guza w kwadrantach przyśrodkowych częściej prowadzi do niepowodzeń w identyfikacji WW w obrębie dołu pachowego.
9. W badaniu limfoscyntygraficznym częściej obserwowano wizualizację WW w obrębie dołu pachowego po podaniu izotopu śródskórnie, przytoczkowo aniżeli przyguzowo.
10. Dokładna ocena zwiększonej wielkości promieniowania gamma węzłów wartowniczych i powartowniczych za pomocą ręcznego detektora pozwala na śródoperacyjną identyfikację większej ilości WW aniżeli kierowanie się definicjami opisywanymi w wielu opracowaniach dotyczących tego zagadnienia.
11. Ocena wyników mogących mieć wpływ na powodzenie identyfikacji WW i obecność przerzutów do nich wykazała:
 - a. Stopień otyłości mierzony wskaźnikiem BMI był istotny u chorych w Grupie III
 - b. Stopień złośliwości histologicznej guza był istotny u chorych w Grupie III
 - c. Zarys guza w badaniu klinicznym miał znaczenie u chorych w Grupie I i III
12. Prawdopodobieństwo istnienia przerzutów do WW jest rzadsze w guzach mniejszej o średnicy (T1a+b vs. T1c i T2). Nie obserwowano istotnej różnicy pomiędzy częstością występowania przerzutów do WW w przypadku guzów T1c i T2.
13. Narażenie na promieniowanie jonizujące osób wykonujących procedurę oznaczania WW (chirurdzy, pielęgniarki-instrumentariuszki, patolodzy) jest niewielkie i nie zagraża zdrowiu personelu wykonującego badanie. Biopsja WW może być bezpiecznie stosowana przy podaniu izotopu o aktywności do 1 mCi (38 MBq).

ETAP II

1. Wykazano związek pomiędzy liczbą identyfikowanych WW a wielkością części nośnika dla izotopu i czasem od jego podania do oceny limfoscyntygraficznej oraz oceny śródoperacyjnej.
2. Stwierdzono istnienie zależności pomiędzy czasem podania znacznika izotopowego a uwidocznieniem WW w obrazie limfoscyntygrafii.
3. Stwierdzono występowanie zależności pomiędzy brakiem uwidocznienia WW w limfoscyntygrafii a istnieniem przerzutów w węzłach chłonnych oraz istnieniem zatorów z komórek nowotworowych w przyguzowych naczyniach limfatycznych.

ETAP III

Po wyeliminowaniu różnic w metodologii techniki identyfikacji WW stwierdzono:

1. Zależność pomiędzy obecnością przerzutów do WW a:
 - a. Obecnością formy inwazyjnego raka zrazikowatego
 - b. III stopniem złośliwości histologicznej raka
 - c. Wysokim indeksem mitotycznym komórek raka
 - d. Obecnością zatorów z komórek nowotworowych w przyguzowych naczyniach limfatycznych
 - e. Obecnością przerzutów raka do innych aniżeli WW węzłów chłonnych w przypadku naciekania torebki WW przez przerzut raka
2. Zależność pomiędzy zwiększoną masą ciała mierzoną Indeksem Masy Ciała (BMI) powyżej 29 pkt a obecnością zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych
3. Nie stwierdzono korzyści zastosowania markerów: HER2/neu i Ki67 w procesie identyfikacji WW
4. Analiza wieloczynnikowa wykazała statystycznie istotną zależność pomiędzy obecnością przerzutów do WW a:
 - a. Typem histologicznym raka o utkaniu zrazikowym
 - b. III stopniem złośliwości histologicznej
 - c. Obecnością zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych.

ETAP IV

1. Po wyeliminowaniu różnic w metodologii techniki identyfikacji WW stwierdzono wysoką wiarygodność śródoperacyjnej biopsji odciskowej na identyfikację przerzutów do WW (Czułość – 86,7%, Specyficzność – 100%, PPV – 100%, NPV – 97,1%, Wiarygodność – 97,5%), co pozwala zastosować tę metodą w warunkach klinicznych.
2. W przypadku makroprzerzutów (średnica > 2 mm) Czułość i Specyficzność metody wynosiły odpowiednio 100% i 100%.
3. Analiza kosztów procedury identyfikacji WW, biorąc pod uwagę, że 80% chorych z cN0 nie odnosi korzyści za zastosowania limfadenektomii pachowej, wykazała, że była ona tańsza o 32% w przypadku wykonania śródoperacyjnej biopsji odciskowej WW i o 26% w przypadku wykonania badania WW w trybie zwykłym (nie śródoperacyjnym) w porównaniu do zabiegu oszczędzającego piers z jednoczasowym wykonaniem limfadenektomii.

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników badania przedstawiono następujące wnioski:

1. W ocenie stanu regionalnych pachowych węzłów chłonnych metodą biopsji węzła wartowniczego najbardziej wiarygodna jest technika skojarzona barwnikowo-izotopowa przy podaniu znaczników śródskórnego, przyotoczkowego;
2. Uwidocznienie węzła wartowniczego w badaniu limfoscintygraficznym jest podstawowym warunkiem jego wiarygodnej, śródoperacyjnej identyfikacji oraz ograniczenia wyników fałszywie ujemnych. Istnieje zależność pomiędzy wielkością cząsteczki nośnika dla izotopu, czasem jego podania i oceną limfoscintygraficzną oraz śródoperacyjną. Zależność ta powinna być brana pod uwagę przy opracowaniu własnej metodologii biopsji węzła wartowniczego;
3. Ostateczna decyzja o kwalifikacji do oceny przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych metodą biopsji węzła wartowniczego powinna być podejmowana po uzyskaniu wyników badania histopatologicznego guza. Obecność zatorów z komórek nowotworowych w przyguzowych naczyniach limfatycznych stanowi przeciwwskazanie do opierania się na informacji z badania jedynie węzła wartowniczego;
4. Metoda identyfikacji węzła wartowniczego jest bezpieczna dla osób biorących w niej udział przy stosowaniu izotopu o aktywności 1 mCi;
5. Śródoperacyjna ocena węzła wartowniczego metodą biopsji odciskowej jest przydatna klinicznie ze względu na dużą wiarygodność i brak wyników fałszywie dodatnich
6. Wprowadzono nowe kryterium oceny wyników biopsji węzła wartowniczego: Wskaźnik Wiarygodności Metody. Pozwala on zarówno na obiektywną ocenę własnej metody jak i porównanie jej z wynikami z innych ośrodków, bez względu na różnice metodologiczne;
7. Metoda identyfikacji węzłów wartownicznych w porównaniu do aktualnych standardów klinicznych jest tańsza i zapobiega niepotrzebnemu z klinicznego punktu widzenia wykonywaniu kosztownych procedur jakimi są limfadenektomie pachowe
8. Na podstawie wyników własnych badania opracowano algorytm postępowania umożliwiający najbardziej wiarygodną ocenę stanu regionalnych węzłów chłonnych pachy metodą identyfikacji węzłów wartownicznych.

SUMMARY

In patients with breast cancer, the standard surgical treatment is either mastectomy or local tumor excision with a margin of healthy [unaffected] tissue. Both these methods involve total [radical] regional axillar lymphadenectomy. In about 70% of breast cancer patients with lymph nodes undetectable in clinical examination, these prove to be unaffected with metastatic process. Thus, from clinical point of view, the standard treatment is of no benefit for these patients, at the same time putting them at risk of potential complications related to excision of regional lymphatic system, such as edema, superficial touch deficits or impairment, infection, lymphorrhoea and others.

The method which may spare the patients the burden and risks related to an unnecessary surgery on the lymphatic system is that of evaluation of the regional lymph nodes for metastases with the technique of sentinel lymph node [SLN] biopsy. It consists in identification of the first lymph node along the course of the lymphatic vessels draining the site of the tumour.

The likelihood of presence of metastases in this node considered an indicator of the status of regional lymph nodes is very high. Unfortunately, however, the lack of clear-cut criteria, precise and safe indications, as well as explicit counterindications for SLN evaluation, prevents this method from being used widely both in Poland and in majority of non-clinical centers across the world, despite a large number of reports and great interest it attracts among medical professionals.

This study is a summary of the author's own experience in sentinel lymph node evaluation in breast cancer and also constitutes an attempt to formulate an algorithm of action for safe implementation of the method of SLN evaluation in breast surgery centers.

Material and methods

The studied group comprises 487 patients with primary breast cancer without clinically detectable lymph nodes, who were treated in the period since October, 1998 till April, 2006. The study was designed as prospective; prior to commencement of the study patient inclusion criteria were specified:

- a. lack of clinically detectable lymph nodes within the axillar fossa, as identified by at least two different surgeons;
- b. unifocal tumour detectable upon palpation or apparent in ultrasound examination;
- c. diagnosis of cancer obtained from the examination of material collected with fine-needle or large-needle aspiration biopsy; and patient's consent for participation.

The exclusion criteria were: pregnancy; multifocal nature of the malignancy; prior surgical procedures performed within the breast or regional lymphatic system of the axilla; clinical enlargement of the lymph nodes or lack of unequivocal opinion in the matter of their enlargement; and patient's denial of consent.

Presented below is a collective summary of particular groups of patients included in the method analysis, according to the applied technique of SLN identification:

- Group I – 51 patients who underwent surgical treatment between October, 1998 and December, 1999. The sentinel node was identified with a combined technique: dye-based detection (Patentblue V) and isotope marker accumulation technique (Tc^{99m} ; activity 1.0-1.5 mCi [18-37 MBq]; vehicle substance: albumin solution - Nanocoll). Marker administration site: peritumour injection. Preoperative lymphoscintigraphy performed in each patient.
- Group II – 243 patients subject to surgical treatment between January, 2000 and March, 2006. The sentinel node was identified with a dye-marker technique (Patentblue V or methylene blue). Marker administration site: intradermal, periareolar injection.
- Group III – 161 patients operated on between November, 2001 and April, 2006. The sentinel node was identified with a combined technique: dye-based detection (methylene blue) and isotope marker accumulation technique (Tc^{99m} ; activity 1.0-1.5 mCi [37 – 56 MBq]; vehicle substance: stannous chloride – 72 patients; colloid albumin solution – 50 patients; rhenium sulphide solution – 39 patients). Marker administration site: intradermal, periareolar injection. Preoperative lymphoscintigraphy performed in each patient.
- Group IV – 32 patients treated between June, 2005 and June, 2006, in whom Breast Conserving Treatment (BCT) was performed with sentinel lymph node evaluation as the only diagnostic method used to check for presence of breast cancer metastases within the regional, axillar lymphatic system. The sentinel node was identified with a combined technique: dye-marker based detection (methylene blue) and isotope marker accumulation technique (Tc^{99m} ; activity 0.5-1.0 mCi [18-38 MBq]; vehicle substance: colloid albumin solution – 11 patients; rhenium sulphide solution – 21 patients). Marker administration site: intradermal, periareolar injection. Preoperative lymphoscintigraphy 1-2 hours following isotope administration performed in each patient.

The study was carried out in stages, with results and observations of each stage being analyzed for potential significant hints and suggestions to be applied in the following stages. The stages of the study are listed below:

Stage I	Evaluation of the method of sentinel lymph node identification for clinical applicability and reliability, as well as for safety of the patient and medical staff. Selection of the method for further evaluation.
Stage IIa	Evaluation of the effects of vehicle molecule size and time-elapsd factors on optimum identification of sentinel lymph nodes.
Stage IIb	Evaluation of the effect of lymphoscintigraphic visualisation on the reliability of the process of sentinel lymph node identification
Stage III	Evaluation of the effect of clinical and prognostic factors on the incidence of metastases to the sentinel lymph nodes
Stage IV	Evaluation of imprint biopsy as an intraoperative diagnostic tool for assessment of metastases to sentinel lymph nodes, and review of its usefulness in decision-making process with regard to application or abandonment of lymphadenectomy
Stage V	Development of a practical algorithm for safe implementation of the method of sentinel lymph node identification in breast cancer in centers of oncological surgery, on the basis of the results of own research and data reported by other research teams.

Results

Detail analysis of the clinical results obtained at the particular stages of the study enabled development of the following working hypotheses and conclusions.

STAGE I

The combined dye-isotope marker technique is more reliable than the dye-marker based detection alone with respect to the assessment of the location of the SLN and false negative rate (FNR).

The learning curve (experience of the surgeon) rises with the increase in the number of performed SLN biopsy procedures. However, it does not affect false negative rate in cases where the dye-marker is used, for which FNR remain constant.

The failure rate for SLN identifications within the axillar fossa was the highest for peritumour marker administration. For intradermal, periareolar marker administration the failure rate was lower, with no significant difference between the failure

scores for dye-marker and combined dye-and-isotope marker based techniques of SLN identification.

For the combined identification technique, with intradermal, periareolar marker administration, there was not a single case observed of the SLN containing the dye-marker but not the isotope.

In cases where SLN was visualized with lymphoscintigraphy, the node was identified in intraoperative evaluation more frequently than in the cases of negative result of lymphoscintigraphy.

There was no significant difference observed between the studied groups of patients with respect to the number of SLN affected with metastases of breast cancer.

A new indicator of the assessment of SLN identification method was employed (Index of Method Reliability, IMR), which demonstrated the differences between the techniques of SLN identification better than the previously used indices, i.e. method sensitivity, accuracy, negative predictive value. The IMR also proved higher reliability of the combined technique for intradermal, periareolar marker administration.

Location of the tumour within the medial quadrants of the breast is more frequently associated with failures at SLN identification within the axillar fossa.

In lymphoscintigraphy, SLN within the axilla were visualized more frequently after intradermal, periareolar marker administration than following peritumour injections.

Precise assessment of the increased amount of gamma radiation emitted by the sentinel and post-sentinel lymph nodes with use of a hand-held gamma probe enables intraoperative identification of a larger number of SLNs than obtained when following the definitions provided in a number of reports and reviews concerning that method.

Analysis of the results likely to affect the success of identification of the SLN and od detection of metastases into SLN demonstrated that:

1. Degree of obesity as measured with BMI was significant in patients of Group III
2. Degree of histological malignancy of the tumour was significant in patients of Group III
3. Tumour outline in clinical examination was relevant in Groups I and III

The likelihood of presence of metastases into the SLN is lower for tumours of smaller diameter (T1a+b vs. T1c i T2). There was no significant difference observed with respect to the incidence of metastases to the SLN for tumours T1c vs. T2.

The exposure and risks for the medical personnel involved in the procedure of SLN identification (surgeons, scrub nurses or instrumenters, and pathologists) are only minor and pose no threat to the health of these medical professionals. Sentinel lymph node biopsy can be safely applied with isotope marker activity up to 1 mCi (38 MBq).

STAGE II

A relationship was demonstrated between the number of SLNs identified and both isotope marker vehicle substance molecule size and time elapsed from marker administration to lymphoscintigraphy and intraoperative evaluation.

A relationship was identified between the time of isotope marker administration and visualization of SLN in lymphoscintigraphy.

A relationship was identified between the lack of SLN visualization and the presence of nodal metastases and the presence of tumour cell emboli within the peritumour lymphatic vessels.

STAGE III

After elimination of the differences between the methodology of SLN identification, the following were found:

Relationship between the presence of metastases to the SLN and:

1. Presence of the invasive lobuliform cancer form
2. Degree III of histological malignancy of the cancer
3. High mitotic index of the cancer cells
4. Presence of cancer cell emboli within the peritumour lymphatic vessels
5. Presence of metastases of the cancer to lymph nodes other than the SLN in cases of SLN capsule infiltration by tumour metastasis

Relationship between increased body weight measured with Body Mass Index (BMI) above 29 points and the presence of cancer cell emboli within the lymphatic vessels.

There was no benefit found related to the application of markers: HER2/neu and Ki67 in the process of the SLN identification.

Multivariate analysis revealed a statistically significant relationship between the presence of tumour metastases in the SLN, and:

1. the lobuliform cancer form (histological type)
2. degree III of histological malignancy
3. presence of cancer cell emboli within the lymphatic vessels

STAGE IV

Following elimination of the differences between the methodology of SLN identification, high reliability of the imprint biopsy was observed with respect to identification of metastases to the SLN (sensitivity – 86.7%; specificity – 100%; PPV – 100%; NPV – 97.1%; reliability – 97.5%), which makes this method applicable in clinical practice.

Sensitivity and specificity of the method with regard to macrometastases (diameter > 2 mm) were both equal to 100%.

Considering the fact that 80% of the patients with cN0 do not benefit from axillar lymphadenectomy, cost analysis of the SLN identification procedure showed that the cost was reduced by 32% for the modality with intraoperative imprint biopsy of the SLN, and by 26% for the ordinary, i.e. non-intraoperative mode of SLN evaluation, as compared with the cost of breast-conserving treatment with simultaneous lymphadenectomy.

Conclusions

1. On the ground of the obtained results of the study, the following conclusions were formulated:
2. In the evaluation of the status of regional axillar lymph nodes with the method of sentinel lymph node biopsy, the most reliable is the combined dye-isotope marker technique, with intradermal, periareolar administration of the markers.
3. Visualisation of the sentinel lymph node in lymphoscintigraphy is a necessary condition for its reliable identification in intraoperative conditions and maintaining low level of false negative rates. There is a relationship between the results of lymphoscintigraphic and intraoperative evaluation and isotope marker vehicle substance molecular size, and time elapsed from marker administration. This relationship should be taken into account, when designing one's own modification of the methodology of sentinel lymph node biopsy.
4. The final decision on the qualification of the patient for the evaluation of metastases to regional lymph nodes with the method of sentinel lymph node biopsy should be made after the results of microscopic (histopathology) examination of the tumour become available. The presence of cancer cell emboli within the peritumour lymphatics constitutes a counter-indication for relying on the information from sentinel lymph node evaluation only
5. The method of sentinel lymph node identification is safe for the persons involved with isotope activity of 1 mCi

6. Intraoperative evaluation of the sentinel lymph node with the technique of imprint biopsy is clinically useful because of its high reliability and lack of false negative results
7. A new criterion for the assessment of results of sentinel lymph node biopsy was introduced: Index of Method Reliability. This enables both objective evaluation of one's own method and comparisons of the obtained results with outcome data from other centers, regardless of differences in methodology
8. The cost of the method of sentinel lymph node identification is lower as compared with currently valid clinical standards; it also prevents the clinically unjustified burden and costs of the expensive procedure of axillar lymphadenectomy
9. On the ground of own results obtained in the study, an algorithm was developed, which allows the most reliable evaluation of the status of the regional axillary lymph nodes with the method of sentinel lymph node identification.

SPIS TABEL

- Tab.1. Kryteria włączenia chorych do badania oceny węzła wartowniczego
Tab.1. Including criterion to the sentinel lymph node biopsy
- Tab.2. Kryteria wyłączenia chorych do badania oceny węzła wartowniczego
Tab.2. Excluding criterion to sentinel lymph node biopsy
- Tab.3. Etap I. Charakterystyka chorych
Tab.3. Phase I. Patients profile
- Tab.4. Etap I. Stopień złośliwości histologicznej inwazyjnego raka piersi wg klasyfikacji Richardsona-Bloom'a.
Tab.4. Phase I. Histological malignancy grade of invasive breast cancer according to Richardson-Bloom Classification.
- Tab.5. Etap I: Umiejscowienie guzów w poszczególnych kwadrantach piersi
Tab.5. Phase I. Tumours localization in breast quadrants
- Tab.6. Etap I: Gęstość tkanki gruczołowej piersi u chorych w Grupie II i III według klasyfikacji Wolfe.
Tab.6. Phase I. Breast density In patients from Group II and III according to The Wolfe Classification.
- Tab.7. Etap II. Charakterystyka chorych
Tab.7. Phase II. Patients profile
- Tab.8. Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu II
Tab.8. Patients profile (Phase II)
- Tab.9. Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu II
Tab.9. Patients profile (Phase II)
- Tab.10. Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu II
Tab.10. Patients profile (Phase II)
- Tab.11. Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu III
Tab.11. Patients profile (Phase III)
- Tab.12. Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu III
Tab.12. Patients profile (Phase III)
- Tab.13. Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu III
Tab.13. Patients profile (Phase III)
- Tab.14. Charakterystyka chorych badanych w ramach Etapu IV

Tab.14. Patients profile (Phase IV)

Tab.15. Odsetek niepowodzeń w identyfikacji węzła wartowniczego w zależności od zastosowanej metody

Tab.15. Sentinel node biopsy: The false identification results according to method

Tab.16. Ilość wyników fałszywie ujemnych w kolejnych grupach chorych. Metoda barwnikowa

Tab.16. False negative results in the following patients groups Blue-dye method

Tab.17. Odsetek identyfikacji WW w zależności od metody – krzywa uczenia

Tab.17. Lymph nodes identification percentage according to used metod – learning curve

Tab.18. Oznaczenie węzłów wartowniczych w zależności od sposobu identyfikacji w Grupie I i III (metoda skojarzona barwnikowo-izotopowa)

Tab.18. Sentinel node biopsy according to identification metod in Group I and III (blue-dye/isotope method)

Tab.19. Zależność pomiędzy uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie limfoscyntrygraficznym a prawdopodobieństwem jego identyfikacji w trakcie zabiegu operacyjnego.

Tab.19. Correlation between sentinel lymph node identification In lymphoscintigraphy and probability of identification during surgery

Tab.20. Wyniki fałszywie ujemne w zależności od techniki oznaczania węzła wartowniczego

Tab.20. False negative results according to sentinel node identification method

Tab.21. Charakterystyka przerzutów do WW w poszczególnych Grupach chorych.

Tab.21. Lymph nodes metastases characteristics in patients subgroups

Tab.22. Parametry statystyczne ocenianych metod oznaczania węzła wartowniczego

Tab.22. Statistical parameters of estimated sentinel nodes identification methods

Tab.23. Ocena specyficzności metody identyfikacji węzła wartowniczego

Tab.23. Specificity evaluation of sentinel lymph node identification method

Tab.24. Zależność pomiędzy umiejscowieniem guza w kwadrantach piersi a ilością niepowodzeń w identyfikacji węzłów wartowniczych w obrębie dołu pachowego.

Tab.24. Correlation between tumour localization In breast quadrants and failures number In sentinel lymph nodes identification in the axilla

Tab.25. Ocena kierunku spływu chłonki według wyników badania limfoscyntrygraficznego

Tab.25. Evaluation of the lymph drainage direction according to lymphoscintigraphy assessment

Tab.26. Ilość zidentyfikowanych węzłów wartowniczych u poszczególnych chorych w zależności od metody identyfikacji

- Tab.26. *The number of sentinel nodes identified in particular patients according to identification method*
- Tab.27. Porównanie ilości węzłów chłonnych oznaczonych jako wartownicze po dodaniu do wyników Grupy III węzłów oznaczonych jako powartownicze (Grupa IIIa)
- Tab.27. *Comparison of the lymph nodes number marked as sentinel after addition to the Group III outcomes of post-sentinels nodes (Group IIIa)*
- Tab.28. Średnia aktywność izotopowa poszczególnych badanych grup węzłów chłonnych
- Tab.28. *The mean isotop activity of the particular evaluated lymph nodes groups*
- Tab.29. Czynniki wpływające na proces identyfikacji węzła wartowniczego w zależności od zastosowanej techniki jego identyfikacji
- Tab.29. *Factors affecting the sentinel lymph node identification process according to method of identification*
- Tab.30. Czynniki wpływające na zajęcie węzłów wartowniczych przez przerzuty raka w zależności od techniki jego identyfikacji
- Tab.30. *Factors affecting cancer metastases into sentinel node according to identification method*
- Tab.31. Zależność pomiędzy wielkością guza a obecnością przerzutów do węzłów wartowniczych.
- Tab.31. *Correlation between the tumour size and cancer metastases In sentinel lymph nodes*
- Tab.32. Materiał i wyniki badań narażenia na promieniowanie personelu biorącego udział w procesie oznaczania węzła wartowniczego
- Tab.32. *The material and results of the radiation exposure evaluation of medical staff taking part in the sentinel lymph node identification process*
- Tab.33. Charakterystyka porównawcza chorych. Etap IIa
- Tab.33. *Comparison of the patients profile. Phase IIa*
- Tab.34. Ilość zidentyfikowanych węzłów wartowniczych
- Tab.34. *The number of sentinel nodes identified*
- Tab.35. Zależność pomiędzy uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie badania scyntygraficznego a mierzalnymi cechami klinicznymi (Grupa I)
- Tab.35. *Correlation between visualization of the sentinel node in scintigraphy and measurable clinical features (Group I)*
- Tab.36. Zależność pomiędzy uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie badania scyntygraficznego a mierzalnymi cechami klinicznymi (Grupa II)
- Tab.36. *Correlation between visualization of the sentinel node in scintigraphy and measurable clinical features (Group II)*
- Tab.37. Zależność pomiędzy uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie badania scyntygraficznego a mierzalnymi cechami klinicznymi dla obu Grup wspólnie

- Tab.37. Correlation between visualization of the sentinel node in scintigraphy and measurable clinical features (Group I and Group II)*
- Tab.38. Zależność pomiędzy brakiem uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie badania scyntygraficznego a mierzalnymi cechami patomorfologicznymi (Grupa I)
- Tab.38. Correlation between visualization of the sentinel node in scintigraphy and measurable pathomorphological features (Group I)*
- Tab.39. Zależność pomiędzy brakiem uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie badania scyntygraficznego a mierzalnymi cechami patomorfologicznymi (Grupa II)
- Tab.39. Correlation between visualization of the sentinel node in scintigraphy and measurable pathomorphological features (Group II)*
- Tab.40. Zależność pomiędzy uwidocznieniem węzła wartowniczego w obrazie badania scyntygraficznego a mierzalnymi cechami patomorfologicznymi wspólnie dla obu Grup
- Tab.40. Correlation between visualization of the sentinel node in scintigraphy and measurable pathomorphological features (Group I and Group II)*
- Tab.41. Ocena klinicznych cech pacjentów z rakiem piersi mogących mieć wpływ na stan węzłów chłonnych
- Tab.41. Clinical features of patients with breast cancer which may affect on lymph nodes status*
- Tab.42. Wpływ cech patomorfologicznych na obecność przerzutów do węzłów wartowniczych
- Tab.42. Influence of pathomorphological features on metastasis in sentinel lymph nodes*
- Tab.43. Zależność pomiędzy zatorami z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych a obecnością przerzutów w węzłach wartowniczych
- Tab.43. Correlation between cancer cells embolisms in lymphatic vessels and the presence of metastases in sentinel lymph nodes*
- Tab.44. Zależność pomiędzy naciekaniem torebki węzła przez przerzut raka a obecnością przerzutów w węzłach wartowniczych
- Tab.44. Statistical correlation between the presence of cancer cells embolisms and the presence of metastases in sentinel nodes*
- Tab.45. Zależność statystyczna pomiędzy obecnością zatorów z komórek nowotworowych a innymi badanymi cechami
- Tab.45. Statistical correlation between the presence of cancer cells embolisms and the other evaluated factors*
- Tab.46. Zależność pomiędzy obecnością przerzutów do węzła wartowniczego badanymi markerami
- Tab.46. Correlations between the presence of metastases int sentinel nodes and factors assessed*

- Tab.47. Analiza wieloczynnikowa zależności statystycznej pomiędzy obecności przerzutów raka do WW badanymi czynnikami
- Tab.47. Multivariable analysis of the statistical correlation between the presence of cancer metastases to lymph nodes and factors assessed*
- Tab.48. Porównanie danych klinicznych pacjentów z mikro- i makro-przerzutami w węzłach wartowniczych
- Tab.48. Comparison of the patients clinical data with micro- and macro-metastases In sentinel nodes*
- Tab.49. Analiza kosztów zabiegów chirurgicznych na podstawie danych uzyskanych z Działu Sprzedaży Usług Medycznych SPSK nr 1
- Tab.49. The surgery cost analysis on the basis received from Medical Procedure Selling Dept. of SPSK 1*
- Tab.50. Odsetek identyfikacji węzłów wartowniczych oraz Wyniki Fałszywie Ujemne uzyskane w różnych technikach
- Tab.50. Percentage of sentinel nodes identifications and false negative results received with the different methods*
- Tab.51. Rodzaje nośników używanych w metodzie identyfikacji węzłów wartowniczych w raku piersi
- Tab.51. The type of carriers used in sentinel nodes identification method in breast cancer*
- Tab.52. Wyliczony wskaźnik WWM dla wybranych analiz klinicznych
- Tab.52. Counted CMR ratio for selected clinical analysis*
- Tab.53. Odsetek identyfikacji WW w zależności od sposobu podania znacznika
- Tab.53. Percentages of lymph nodes identification according to the marker administration method*
- Tab.54. Zależność pomiędzy różnymi czynnikami klinicznymi i morfologicznymi a ich wpływem na identyfikację WW
- Tab.54. Correlation between different clinical and morphological factors and their influence on the lymph nodes identification*

SPIS FOTOGRAFII

- Fot.1. Typ gruczołowy piersi N według klasyfikacji Wolfe
Fot.1. Radiological type N according to the Wolfe Classification
- Fot.2. Typ gruczołowy piersi P1 według klasyfikacji Wolfe
Fot.2. Radiological type P1 according to the Wolfe Classification
- Fot.3. Typ gruczołowy piersi P2 według klasyfikacji Wolfe
Fot.3. Radiological type P2 according to the Wolfe Classification
- Fot.4. Typ gruczołowy piersi DY według klasyfikacji Wolfe
Fot.4. Radiological type DY according to the Wolfe Classification
- Fot.5. Uwidoczniony węzeł wartowniczy metoda barwnikową
Fot.5. Sentinel node (blue-dye technique)
- Fot.6. Uwidoczniony węzeł wartowniczy metoda barwnikową
Fot.6. Sentinel node (blue-dye technique)
- Fot.7. Uwidoczniony węzeł wartowniczy metoda barwnikową
Fot.7. Sentinel node (blue-dye technique)
- Fot.8. Uwidoczniony węzeł wartowniczy metoda barwnikową
Fot.8. Sentinel node (blue-dye technique)
- Fot.9. Nośnik dla izotopu – koloidowy roztwór chlorku cynowego
Fot.9. Isotope carrier – tin colloid
- Fot.10. Nośnik dla izotopu – koloidowy roztwór albuminy
Fot.10. Isotope carrier – colloidal albumin
- Fot.11. Znacznik barwnikowy: Patentblue V
Fot.11. Blue-dye marker: Patentblue V
- Fot.12. Ułożenie pacjentki do limfoscintygrafii stacjonarnej – ocena pachy
Fot.12. The arrangement of the body for sentinel nodes identification in the axilla
- Fot.13. Ułożenie pacjentki do limfoscintygrafii stacjonarnej – ocena węzłów piersiowych wewnętrznych i podobojczykowych
Fot.13. The arrangement of the body for sentinel nodes identification in parasternal and supraclavicular region
- Fot.14. Oznakowanie rzutu węzła wartowniczego na skórę na podstawie badania limfoscintygraficznego – wskazanie według uwidocznienia izotopowego na monitorze
Fot.14. Sentinel node identification according to scintigraphy visualization – the place of sentinel node marked by isotope marker

- Fot.15. Oznakowani rzutu węzła wartowniczego na skórę na podstawie badania limfoscintygraficznego
Fot.15. Sentinel node identification according to scintigraphy visualization – the place of sentinel node marked on the skin
- Fot.16. Węzeł wartowniczy w obrębie dołu pachowego
Fot.16. Sentinel node in the axilla
- Fot.17. Węzeł wartowniczy w obrębie dołu pachowego
Fot.17. Sentinel node in the axilla
- Fot.18. Dwa węzły wartownicze w obrębie dołu pachowego
Fot.18. Two sentinel nodes in the axilla
- Fot.19. Trzy węzły wartownicze w obrębie dołu pachowego
Fot.19. Three sentinel nodes in the axilla
- Fot.20. Węzeł wartowniczy oraz uwidocznione naczynie limfatyczne
Fot.20. The sentinel node and lymphatic vessel in lymphoscintigraphy image
- Fot.21. Węzeł wartowniczy okolicy przymostkowej (węzeł piersiowy wewnętrzny) oraz okolicy pachy
Fot.21. Sentinel node in the parasternal region (internal mammary node) and in the axilla
- Fot.22. Węzeł wartowniczy okolicy podobojczykowej
Fot.22. Sentinel node in the supraclavicular region
- Fot.23. Brak uwidocznienia węzła wartowniczego - wynik limfoscintygrafii uznany jako ujemny
Fot.23. The lack of sentinel node visualization – negative lymphoscintigraphy
- Fot.24. Niepewne uwidocznienie węzła wartowniczego – wynik limfoscintygrafii uznany jako ujemny
Fot.24. The insecure visualization of sentinel node – negative lymphoscintigraphy
- Fot.25. Ręczny detektor promieniowania gamma
Fot.25. Hand-held gamma probe
- Fot.26. Pierścień (kolimator) ograniczający pole wychwytu promieniowania
Fot.26. Gamma probe collimator
- Fot.27. Wybarwiony węzeł wartowniczy
Fot.27. Sentinel node (blue-dye technique)
- Fot.28. Wybarwiony węzeł wartowniczy
Fot.28. Sentinel node (blue-dye technique)
- Fot.29. Wybarwiany węzeł wartowniczy

Fot.29. Sentinel node (blue-dye technique)

Fot.30. Dawkomierz pierścionkowy

Fot.30. The ring dosimeter

Fot.31. Nośnik dla izotopu – roztwór siarczku renu

Fot.31. The isotope carrier – rhenium sulphide

Fot.32. Biopsja odciskowa węzła wartowniczego – technika przecięcia węzła

Fot.32. Sentinel node's touch imprint – the cutting technique

Fot.33. Biopsja odciskowa węzła wartowniczego – odcisk na szkiełku podstawowym

Fot.33. Sentinel node's touch imprint – imprint on the glass

SPIS RYCIN

- Ryc.1 Budowa anatomiczna węzła chłonnego
Fig.1 The anatomical construction of lymph node
- Ryc.2 Przebieg naczyń limfatycznych w stosunku do węzła chłonnego
Fig.2 The course of lymphatic vessels with relation to lymph node
- Ryc.3 Wpływ zajęcia węzła chłonnego przez przerzuty na przepływ chłonki do innych węzłów
Fig.3 The influence of lymph node metastases on lymph drainage to the next lymph nodes
- Ryc.4 Węzeł wartowniczy – pierwszy węzeł na drodze naczyń chłonnych biegnących od guza do regionalnego układu chłonnego
Fig.4 Sentinel node - the first node on the way of lymph vessels from the tumour to regional lymph basin
- Ryc.5 Odwrócenie kierunku przepływu chłonki w stronę innych grup węzłów chłonnych (tzw „fałszywy węzeł wartowniczy”)
Fig.5 The reversal of the direction of lymph flow to other groups of lymph nodes (so-called „false sentinel node”)
- Ryc.6 Podanie znacznika śródmiąższowo, przyguzowo
Fig.6 The application of the marker intraparenchymal, peritumoral
- Ryc.7 Podanie znacznika śródskórnego, przyotoczkowo
Fig.7 The application of the marker intradermal, periaerol
- Ryc.8 Prawdopodobieństwo znalezienia węzła wartowniczego w zależności od zastosowanej metody badania
Fig.8 Probability of sentinel node finding according to identification method
- Ryc.9 Prawdopodobieństwo zidentyfikowania węzła wartowniczego w zależności od doświadczenia chirurga
Fig.9 Probabilisty of sentinel node finding according to surgeon's experience
- Ryc.10 Ilość wyników fałszywie ujemnych w kolejnych grupach chorych. Metoda barwnikowa
Fig.10 Number of False Negative cases in following patient's groups. Blu-dye method
- Ryc.11 Wskaźnik Wiarygodności Metody oznaczony dla poszczególnych metod oznaczania węzła wartowniczego w badaniu Etapu I
Fig.11 Credibility Metod Rate appointed for each methods of sentinel node identification in Stage I
- Ryc.12 Wykres graficzny wartości poziomu aktywności izotopowej badanych węzłów w ekspozycji 10-sekundowej (Grupa III)

Fig.12 The graphic of the level of isotop activity in nodes in the exposition 10-second (Group III)

Ryc.13 Zależność pomiędzy Indekssem Masy Ciała (BMI) a prawdopodobieństwem identyfikacji WW u chorych w Grupie III

Fig.13 Relation between the Body Mass Index (BMI) and probability of sentinel node identification (Group III)

Ryc.14 Różnice w metodologii podawania znaczników dla identyfikacji WW w raku piersi

Fig.14 The difference in the methodology of the administration of markers for the sentinel node identification in breast cancer

Ryc.15 Nośnik: koloidowy roztwór albuminy. Czas podania według danych z piśmiennictwa

Fig.15 The carrier: colloidal albumin. The administration time according to literature date

SPIS ZAŁĄCZNIKÓW

- Załącznik 1 Klasyfikacja TNM
- Załącznik 2 Informacja Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych
- Załącznik 3 Zgoda Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych (1)
- Załącznik 4 Zgoda Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych (2)

PIŚMIENNICTWO

1. Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M, Farrar WB, Yee LD, Walker MJ, Carson WB, Burak WE, Jr.: Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:316-320.
2. Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, Herda SC, Murray DR, Vansant JP, Taylor AT: Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. *Semin Nucl Med* 1997;27:55-67.
3. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-1822.
4. Anan K, Mitsuyama S, Kuga H, Saimura M, Tanabe Y, Suehara N, Matsunaga H, Nishihara K, Abe Y, Iwashita T, Ihara T, Tamae K, Ono M, Toyoshima S: Double mapping with subareolar blue dye and peritumoral green dye injections decreases the false-negative rate of dye-only sentinel node biopsy for early breast cancer: 2-site injection is more accurate than 1-site injection. *Surgery* 2006;139:624-629.
5. Badgwell BD, Povoski SP, Abdessalam SF, Young DC, Farrar WB, Walker MJ, Yee LD, Zervos EE, Carson WE, III, Burak WE, Jr.: Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:376-380.
6. Bass SS, Cox CE, Salud CJ, Lyman GH, McCann C, Dupont E, Berman C, Reintgen DS: The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;192:9-16.
7. Beitsch PD, Clifford E, Whitworth P, Abarca A: Improved lymphatic mapping technique for breast cancer. *Breast J* 2001;7:219-223.
8. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thorn M: Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2001;88:1644-1648.
9. Bevilacqua J, Cody H, III, MacDonald KA, Tan LK, Borgen PI, Van Zee KJ: A prospective validated model for predicting axillary node metastases based on 2,000 sentinel node procedures: the role of tumour location [corrected]. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:490-500.
10. Birdwell RL, Smith KL, Betts BJ, Ikeda DM, Strauss HW, Jeffrey SS: Breast cancer: variables affecting sentinel lymph node visualization at preoperative lymphoscintigraphy. *Radiology* 2001;220:47-53.
11. Blessing WD, Stoler AJ, Teng SC, Bolton JS, Fuhrman GM: A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg* 2002;184:341-345.

12. Bochner MA, Kollias J, Gill PG, Farshid G, Dodd TJ: Implication of intraoperative sentinel node imprint cytology for consent in the SNAC Trial. *ANZ J Surg* 2004;74:105-107.
13. Bold RJ: Standardization of sentinel lymph node biopsy in breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:444-446.
14. Bonnema J, van d, V: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13:1531-1537.
15. Boolbol SK, Fey JV, Borgen PI, Heerdt AS, Montgomery LL, Paglia M, Petrek JA, Cody HS, III, Van Zee KJ: Intradermal isotope injection: a highly accurate method of lymphatic mapping in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2001;8:20-24.
16. Borgstein P, Meijer S: Historical perspective of lymphatic tumour spread and the emergence of the sentinel node concept. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:85-89.
17. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R: Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet* 1997;349:1668-1669.
18. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ: Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000;232:81-89.
19. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998;186:275-283.
20. Brenin DR, Manasseh DM, El-Tamer M, Troxel A, Schnabel F, Ditkoff BA, Kinne D: Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:432-437.
21. Bucci JA, Kennedy CW, Burn J, Gillett DJ, Carmalt HL, Donnellan MJ, Joseph MG, Pendlebury SC: Implications of extranodal spread in node positive breast cancer: a review of survival and local recurrence. *Breast* 2001;10:213-219.
22. Byrd DR, Dunnwald LK, Mankoff DA, Anderson BO, Moe RE, Yeung RS, Schubert EK, Eary JF: Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy. *Ann Surg Oncol* 2001;8:234-240.
23. Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
24. Camp R, Feezor R, Kasraeian A, Cendan J, Schell S, Wilkinson E, Copeland E, Lind S: Sentinel lymph node biopsy for ductal carcinoma in situ: an evolving approach at the University of Florida. *Breast J* 2005;11:394-397.
25. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Bruzzi P, Badellino F: Prognostic role of lymph-node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:104-109.
26. Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, McGlothlin TQ, Noyes RD, Ley PB, Tuttle TM, McMasters KM: Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery* 2005;138:56-63.

27. Chakera AH, Friis E, Hesse U, Al-Suliman N, Zerahn B, Hesse B: Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:286-293.
28. Changsri C, Prakash S, Sandweiss L, Bose S: Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery. *Breast J* 2004;10:392-397.
29. Chao C, Wong SL, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Ley P, McGlothlin T, Laidley A, Simpson D, Edwards MJ, McMasters KM: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: improvement in results over time. *Breast J* 2004;10:337-344.
30. Choi SH, Barsky SH, Chang HR: Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer. *Breast J* 2003;9:153-162.
31. Christensen B, Blichert-Toft M, Siemssen OJ, Nielsen SL: Reliability of axillary lymph node scintiphotography in suspected carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1980;67:667-668.
32. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE: Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229:536-541.
33. Chung C., Hung W., Chan M., Lau Y., Mak K., and Yip A. Early experience of sentinel lymph node biopsy in breast cancer with blue dye technique. *Ann Coll Surg HK* 2001;5; 142-145.
34. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, Domino EF: Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy--a common event. *Surgery* 2001;130:439-442.
35. Cody HS, III, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, Yeh SD, Borgen PI: Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001;8:13-19.
36. Cox CE: Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001;8:67S-70S.
37. Cox CE, Cox JM, White LB, Stowell NG, Clark JD, Allred N, Meyers M, Dupont E, Furman B, Minton S: Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:483-490.
38. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES, Peckham D, Cantor A, Reintgen DS: Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J* 2002;8:88-91.
39. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, Ku NN, Lyman GH, Berman C, Haddad F, Reintgen DS: Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-651.
40. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD, Nguyen K, Reintgen DS: Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001;193:593-600.

41. Cserni G: Sentinel lymph node biopsy as a tool for the staging of ductal carcinoma in situ in patients with breast carcinoma. *Surg Today* 2002;32:99-103.
42. Cserni G: Sentinel lymph-node biopsy-based prediction of further breast cancer metastases in the axilla. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:532-538.
43. Cserni G, Burzykowski T, Vinh-Hung V, Kocsis L, Boross G, Sinko M, Tarjan M, Bori R, Rajtar M, Tekle E, Maraz R, Baltas B, Svebis M: Axillary sentinel node and tumour-related factors associated with non-sentinel node involvement in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:519-524.
44. Cserni G, Rajtar M, Boross G, Sinko M, Svebis M, Baltas B: Comparison of vital dye-guided lymphatic mapping and dye plus gamma probe-guided sentinel node biopsy in breast cancer. *World J Surg* 2002;26:592-597.
45. d'Eredita G, Serio G, Mele M, Giardina C, Martellotta M, Ferrarese F: Effect of the use of vital dye, lymphoscintigraphy, or a combination for axillary lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *World J Surg* 2002;26:588-590.
46. Dauphine CE, Khalkhali I, Vargas MP, Isaac NM, Haukoos J, Vargas HI: Intraoperative injection of technetium-99m sulfur colloid is effective in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2006;192:423-426.
47. de MI, MacGrogan, Mathoulin-Pelissier S, Soubeyran I, Picot V, Coindre JM: Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. *Cancer* 2002;94:2134-2142.
48. Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Heerdt AS, Petrek J, VanZee KJ, Montgomery LL, Borgen PI, Cody HS, III: A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;193:473-478.
49. deVries J., Schraffordt Koops H., Piers D.I Tiebosch A., and Nieweg O. Introduction of sentinel node biopsy in breast cancer using lymphoscintigraphy and blue dye. *Breast* 1997;6: 332-333.
50. Doting MH, Jansen L, Nieweg OE, Piers DA, Tiebosch AT, Koops HS, Rutgers EJ, Kroon BB, Peterse JL, Olmos RA, de VJ: Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer* 2000;88:2546-2552.
51. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Robertson JF, Blamey RW: An evaluation of differences in prognosis, recurrence patterns and receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:251-257.
52. Dupont EL, Kamath VJ, Ramnath EM, Shivers SC, Cox C, Berman C, Leight GS, Jr., Ross MI, Blumencranz P, Reintgen DS: The role of lymphoscintigraphy in the management of the patient with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:354-360.
53. Ellis RL, Seifert PJ, Neal CE, Pavolka KR, Mann JL, Malafa MP, Wichterman KA, Ross DS, Dunnington GL: Periareolar injection for localization of sentinel nodes in breast cancer patients. *Breast J* 2004;10:94-100.

54. Ernst MF, Voogd AC, Balder W, Klinkenbijl JH, Roukema JA: Early and late morbidity associated with axillary levels I-III dissection in breast cancer. *J Surg Oncol* 2002;79:151-155.
55. Essner R, Bostick PJ, Glass EC, Foshag LJ, Haigh PI, Wang HJ, Morton DL: Standardized probe-directed sentinel node dissection in melanoma. *Surgery* 2000;127:26-31.
56. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB: Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004;239:232-237.
57. Feldman SM, Krag DN, McNally RK, Moor BB, Weaver DL, Klein P: Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999;188:248-254.
58. Fenaroli P, Merson M, Giuliano L, Bonasegale A, Virotta G, Pericotti S, Valentini M, Poletti P, Labianca R, Personeni A, Tondini C: Population-based sentinel lymph node biopsy in early invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:618-623.
59. Flett D., Stanton P., Cooke T.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 1998;85:991-993.
60. Folscher D., Langman G., Panieri E., Theunissen D., and Dent D. Sentinel axillary lymph node biopsy: helpful in axillary management in patients with breast cancer ? *Br J Surg* 1997;84; 1586.
61. Fortunato L, Amini M, Farina M, Rapacchietta S, Costarelli L, Piro FR, Alessi G, Pompili P, Bianca S, Vitelli CE: Intraoperative examination of sentinel nodes in breast cancer: is the glass half full or half empty? *Ann Surg Oncol* 2004;11:1005-1010.
62. Fournier K, Schiller A, Perry RR, Laronga C: Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg* 2004;239:859-863.
63. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, Emdin SO, Palm-Sjovall M, Fornander T, Holmqvist M, Holmberg L, Frisell J: Consequences of axillary recurrence after conservative breast surgery. *Br J Surg* 2002;89:902-908.
64. Galimberti V., Zurrida S., Zucali P., and Luini A. Can sentinel node biopsy avoid axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients ? *Breast* 1998;7; 8-10.
65. Gazdecka-Grodecka S. Wartość rokownicza wybranych czynników patoklinicznych i markerów immunohistochemicznych w raku gruczołu piersiowego bez przerzutów do węzłów chłonnych. *Nowotwory* 1998;48; 231-267.
66. Gennari R, Galimberti V, De CC, Zurrida S, Zerwes F, Pigatto F, Luini A, Paganelli G, Veronesi U: Use of technetium-99m-labeled colloid albumin for preoperative and intraoperative localization of nonpalpable breast lesions. *J Am Coll Surg* 2000;190:692-698.
67. Gill P., Hall V., Kirkwood I., Chatterton B., Coventry B., and Vernon-Roberts E. Lymphoscintigraphy for locating the sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Breast* 1997;6; 225.

68. Gill PG: Sentinel lymph node biopsy versus axillary clearance in operable breast cancer: The RACS SNAC trial, a multicenter randomized trial of the Royal Australian College of Surgeons (RACS) Section of Breast Surgery, in collaboration with the National Health and Medical Research Council Clinical Trials Center. *Ann Surg Oncol* 2004;11:216S-221S.
69. Gipponi M, Canavese G, Lionetto R, Catturich A, Vecchio C, Sapino A, Friedman D, Cafiero F: The role of axillary lymph node dissection in breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastases. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:143-147.
70. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, Glass EC, Turner RR: Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2553-2559.
71. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-398.
72. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ: Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-1583.
73. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, Kissin M, Sibbering M: Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:475-479.
74. Gray RJ, Pockaj BA, Conley CR: Sentinel lymph node metastases detected by immunohistochemistry only do not mandate complete axillary lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:1056-1060.
75. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, Casalini P, Giovanazzi R, Maucione A, Tomasic G, Ferraris C, Ammatuna M, Pilotti S, Menard S: Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg* 2000;232:1-7.
76. Haagensen CD, Bodian C: A personal experience with Halsted's radical mastectomy. *Ann Surg* 1984;199:143-150.
77. Hansen NM: Blue versus hot: learning the techniques with dye and isotopes. *Ann Surg Oncol* 2001;8:64S-66S.
78. Heuts EM, van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Hulsewe KW, Hoofwijk AG: Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:278-281.
79. Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, Borgen PI, Cody HS, III: Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999;229:528-535.
80. Horgan K., Mancie-Jones B., Madan M., Andrew A., and Quinn C. Axillary sentinel node identification in breast cancer with dye alone. *Br J Surg* 1998;85(Suppl 1); 51-52.
81. Hsueh EC, Turner RR, Giuliano AE: Lymphoscintigraphy and lymphatic mapping for identification of sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2001;25:794-797.

82. Hurkmans CW, Borger JH, Rutgers EJ, van TG: Quality assurance of axillary radiotherapy in the EORTC AMAROS trial 10981/22023: the dummy run. *Radiother Oncol* 2003;68:233-240.
83. Ikeda T, Masamura S, Fujii H, Hiramatsu H, Mukai M, Matsui A, Hohjoh T, Kawaguchi M, Takayama S, Tokura H, Mitsui Y, Kitagawa Y, Kitajima M: Sentinel lymph node biopsy using tin colloid RI and blue dye method. *Breast Cancer* 2000;7:284-286.
84. Imoto S, Fukukita H, Murakami K, Ikeda H, Moriyama N: Pilot study on sentinel node biopsy in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000;73:130-133.
85. Intra M, Zurrida S, Maffini F, Sonzogni A, Trifiro G, Gennari R, Arnone P, Bassani G, Opazo A, Paganelli G, Viale G, Veronesi U: Sentinel lymph node metastasis in microinvasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1160-1165.
86. Ishikawa H, Sato K, Mochizuki H: Optimal sentinel node examination and a new strategy for axillary control in breast cancer. *Breast J* 2002;8:10-14.
87. Jabłonowski W., Studniarek M., Wojciechowski A., and Pertyński T. Wartość limfoscintygrafii pachowej z użyciem 99mTc-Nanocoll w diagnostyce sutka. *Pol.Przegl.Radiol.* 1986;50; 313-316.
88. Jabłonowski W., Wojciechowski A., Studniarek M., Pertyński T., Berner J., and Krężel B. Przydatność limfoscintygrafii przymostkowych węzłów chłonnych przy użyciu 99mTc-Nanocoll w planowaniu radioterapii uzupełniającej u chorych na raka gruczołu piersiowego. *Pol.Przegl.Radiol.* 1988;52; 274-278.
89. Jastrzębski T., Jaśkiewicz J., Kopacz A., Karmoliński A., Gulida G., Lass P., and Drucis K. Leczenie wczesnego raka piersi metodą BCT i oceny węzła wartownika. *Współcz.Onkol.* 2004;8(Supl.1); 69.
90. Jastrzębski T., Kopacz A., Kruszewski W., Roszkiewicz A., Lass P., Bandurski T., and Zdzitowiecki J. Ocena węzła wartownika w raku piersi. Wybrane zagadnienia z chirurgii. *Fundacja Pol Przegl Chir* 1999;3; 148-152.
91. Jastrzębski T., Kopacz A., Lass P., Karoliński A., Gulida G., Sokołowski D., and Drucis K. Ocena bezpieczeństwa radiologicznego stosowania izotopowej metody oznaczania węzła wartownika w raku piersi z użyciem radioaktywnego technetu Tc99m. Panel Members: Meeting highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Współcz.Onkol.* 2002;6; 581-584.
92. Jastrzębski T., Kopacz A., Świerblewski M., and Kruszewski W. Metoda znakowania węzła „wartownika”: wskazanie do selektywnego wycięcia węzłów chłonnych w I stopniu zaawansowania klinicznego czerniaka złośliwego skóry. *Pol.Przegl.Chir.* 1996;68; 267-273.
93. Jastrzebski T, Drucis K., Jaskiewicz J., Gulida G., Kopacz A.: Intraoperative assessment of regional lymph nodes with imprint biopsy of sentinel lymph node in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(Suppl.1):S57.
94. Jastrzebski, T., Jaśkiewicz J., Kopacz A., Serkies K., Matuszewska K., Gulida G., Lass P., and Drucis K. Leczenie wczesnego raka piersi metodą BCT i oceny węzła "wartownika". *Nowotwory* 2005;55(Suppl 2); 82-83.

95. Jastrzebski T, Kopacz A: Internal mammary sentinel lymph node-technique of identification. *J Surg Oncol* 2001;77:72-73.
96. Jastrzebski T, Kopacz A, Lass P: Comparison of peritumoral and subareolar injection of Tc99m sulphur colloid and blue-dye for detection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2002;5:159-161.
97. Jastrzebski T, Lass P, Swierblewski M, Wydra D, Drucis K, Kruszewski W, Gulida G, Kopacz A: The influence of radioisotope vehicle on breast sentinel node detection. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:928-932.
98. Jeruss JS, Hunt KK, Xing Y, Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Cantor SB, Ross MI, Cormier JN: Is intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer cost effective? *Cancer* 2006;107:2328-2336.
99. Kane JM, III, Edge SB, Winston JS, Watroba N, Hurd TC: Intraoperative pathologic evaluation of a breast cancer sentinel lymph node biopsy as a determinant for synchronous axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2001;8:361-367.
100. Kapteijn BA, Nieweg OE, Petersen JL, Rutgers EJ, Hart AA, van Dongen JA, Kroon BB: Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:427-430.
101. Kawase K, Gayed IW, Hunt KK, Kuerer HM, Akins J, Yi M, Grimes L, Babiera GV, Ross MI, Feig BW, Ames FC, Singletary SE, Buchholz TA, Symmans WF, Meric-Bernstam F: Use of lymphoscintigraphy defines lymphatic drainage patterns before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2006;203:64-72.
102. Kern KA, Rosenberg RJ: Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2000;191:479-489.
103. Kim R, Osaki A, Kojima J, Toge T: Significance of lymphoscintigraphic mapping with Tc-99m human serum albumin and tin colloid in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Int J Oncol* 2001;19:991-996.
104. King TA, Fey JV, Van Zee KJ, Heerdt AS, Gemignani ML, Port ER, Sclafani L, Sacchini V, Petrek JA, Cody HS, III, Borgen PI, Montgomery LL: A prospective analysis of the effect of blue-dye volume on sentinel lymph node mapping success and incidence of allergic reaction in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:535-541.
105. Klauber-DeMore N, Bevilacqua JL, Van Zee KJ, Borgen P, Cody HS, III: Comprehensive review of the management of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;193:547-555.
106. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S: Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999;229:860-864.
107. Koivusalo AM, von SK, Lindgren L: Sentinel node mapping affects intraoperative pulse oximetric recordings during breast cancer surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:411-414.

108. Kokke MC, Jannink I, Barneveld PC, van der Linden JC, Gelderman WA, Wissing JC, Bosscha K: Incidence of axillary recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: a 3-year follow-up study. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:221-225.
109. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P: The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-946.
110. Krag DN, Harlow S, Weaver D, Ashikaga T: Radiolabeled sentinel node biopsy: collaborative trial with the National Cancer Institute. *World J Surg* 2001;25:823-828.
111. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-339.
112. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-339.
113. Krausz Y, Ikeda DM, Jadvar H, Langleben D, Birdwell R, Strauss HW: Non-visualization of sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Nucl Med Commun* 2001;22:25-32.
114. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmeyer H, Strueber R, Koretz K, Kreienberg R: Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:252-259.
115. Kuijt GP, Voogd AC, van de Poll-Franse LV, Scheijmans LJ, van Beek MW, Roumen RM: The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:500-505.
116. Kułakowski A.: Rak sutka; in Śliwiński M., Rudowski W. (eds): *Chirurgia Kliniczna i Operacyjna*. Warszawa, PZWŁ, 1984.
117. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, Zuber M: Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005;241:152-158.
118. Lawson LL, Sandler M, Martin W, Beauchamp RD, Kelley MC: Preoperative lymphoscintigraphy and internal mammary sentinel lymph node biopsy do not enhance the accuracy of lymphatic mapping for breast cancer. *Am Surg* 2004;70:1050-1055.
119. Layeeque R, Henry-Tillman R, Korourian S, Kass R, Klimberg VS: Subareolar sentinel node biopsy for multiple breast cancers. *Am J Surg* 2003;186:730-735.
120. Layeeque R, Kepple J, Henry-Tillman RS, Adkins L, Kass R, Colvert M, Gibson R, Mancino A, Korourian S, Klimberg VS: Intraoperative subareolar radioisotope injection for immediate sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2004;239:841-845.
121. Lee AC, Keshtgar MR, Waddington WA, Ell PJ: The role of dynamic imaging in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:784-787.

122. Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, Leppanen EA, von Smitten KA: The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:321-326.
123. Leppanen E, Leidenius M, Krogerus L, von SK: The effect of patient and tumour characteristics on visualization of sentinel nodes after a single intratumoural injection of Tc 99m labelled human albumin colloid in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:821-826.
124. Liberman L: Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:971-977.
125. Liberman L, Cody HS, III, Hill AD, Rosen PP, Yeh SD, Akhurst T, Morris EA, Abramson AF, Borgen PI, Dershaw DD: Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999;211:835-844.
126. Lin KM, Patel TH, Ray A, Ota M, Jacobs L, Kuvshinoff B, Chung M, Watson M, Ota DM: Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. *J Am Coll Surg* 2004;199:561-566.
127. Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, Vento AR, Trifiro G, Viale G, Rotmensz N, Fernandez JR, Gilardi D, Paganelli G: The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:159-163.
128. Macmillan RD, Barbera D, Hadjiminis DJ, Rampaul RS, Lee AH, Pinder SE, Ellis IO, Blamey RW, Geraghty JG: Sentinel node biopsy for breast cancer may have little to offer four-node-samplers. results of a prospective comparison study. *Eur J Cancer* 2001;37:1076-1080.
129. Maggard MA, Lane KE, O'Connell JB, Nanyakkara DD, Ko CY: Beyond the clinical trials: how often is sentinel lymph node dissection performed for breast cancer? *Ann Surg Oncol* 2005;12:41-47.
130. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnott DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ: Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.
131. Marchal F, Rauch P, Morel O, Mayer JC, Olivier P, Leroux A, Verhaeghe JL, Guillemin F: Results of preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer are predictive of identification of axillary sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2006;30:55-62.
132. Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G, Buscombe J, Strauss HW, Paganelli G: Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001;42:1198-1215.
133. Martin C, Cutuli B, Velten M: Predictive model of axillary lymph node involvement in women with small invasive breast carcinoma: axillary metastases in breast carcinoma. *Cancer* 2002;94:314-322.
134. Martin RC, Chagpar A, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ, McMasters KM: Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2005;241:1005-1012.

135. Martin RC, Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Akhurst T, Heerdt AS, Petrek J, VanZee KJ, Montgomery LL, Borgen PI, Cody HS, III: Intradermal isotope injection is superior to intramammary in sentinel node biopsy for breast cancer. *Surgery* 2001;130:432-438.
136. Martin RC, Fey J, Yeung H, Borgen PI, Cody HS, III: Highest isotope count does not predict sentinel node positivity in all breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2001;8:592-597.
137. Maza S, Thomas A, Winzer KJ, Huttner C, Blohmer JU, Hauschild M, Richter M, Krossin T, Geworski L, Zander A, Guski H, Munz DL: Subareolar injection of technetium-99m nanocolloid yields reliable data on the axillary lymph node tumour status in breast cancer patients with previous manipulations on the primary tumour: a prospective study of 117 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:671-675.
138. McCarter MD, Yeung H, Yeh S, Fey J, Borgen PI, Cody HS, III: Localization of the sentinel node in breast cancer: identical results with same-day and day-before isotope injection. *Ann Surg Oncol* 2001;8:682-686.
139. McIntosh SA, Ravichandran D, Balan KK, Bobrow L, Wishart GC, Purushotham AD: Sentinel lymph node biopsy in impalpable breast cancer. *Breast* 2001;10:82-83.
140. McMasters KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Laidley AL, McGlothlin TQ, Ley PB, Brown CM, Glaser RL, Pennington RE, Turk PS, Simpson D, Edwards MJ: Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001;234:292-299.
141. McMasters KM, Wong SL, Martin RC, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Laidley AL, McGlothlin TQ, Ley PB, Brown CM, Glaser RL, Pennington RE, Turk PS, Simpson D, Cerrito PB, Edwards MJ: Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. *Ann Surg* 2001;233:676-687.
142. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk NR, Glaser RL, Vennekotter DJ, Turk PS, Tate PS, Sardi A, Edwards MJ: Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000;231:724-731.
143. Mendez I, Andreu FJ, Saez E, Sentis M, Jurado I, Cabezuelo MA, Castaner E, Gallardo X, az-Ruiz MJ, Lopez E, Marco V: Ductal carcinoma in situ and atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed at stereotactic core biopsy. *Breast J* 2001;7:14-18.
144. Merson M, Fenaroli P, Gianatti A, Virota G, Giuliano LG, Bonasegale A, Bambina S, Pericotti S, Guerra U, Tondini C: Sentinel node biopsy in the surgical management of breast cancer: experience in a general hospital with a dedicated surgical team. *Breast* 2004;13:200-205.
145. Mirzaei S, Rodrigues M, Hoffmann B, Knoll P, Riegler-Keil M, Kreuzer W, Salzer H, Kohn H, Polyak A, Janoki GA: Sentinel lymph node detection with large human serum albumin colloid particles in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:874-878.

146. Morton D., Wen D., and Cohran A. Management of early-stage melanoma by intra-operative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: an alternative to routine elective lymphadenectomy or watch and wait. *Surg.Oncol.Clin.North Am.* 1992;1; 247-259.
147. Nagashima T, Sakakibara M, Nakano S, Tanabe N, Nakamura R, Nakatani Y, Nagai Y, Koda K, Miyazaki M: Sentinel node micrometastasis and distant failure in breast cancer patients. *Breast Cancer* 2006;13:186-191.
148. Nano MT, Kollias J, Farshid G, Gill PG, Bochner M: Clinical impact of false-negative sentinel node biopsy in primary breast cancer. *Br J Surg* 2002;89:1430-1434.
149. Nathanson SD, Slater R, Debruyne D, Kapke A, Linden M: Her-2/neu expression in primary breast cancer with sentinel lymph node metastasis. *Ann Surg Oncol* 2006;13:205-213.
150. Nejc D, Wrzesien M, Piekarski J, Olszewski J, Pluta P, Kusmierk J, Jeziorski A: Sentinel node biopsy in patients with breast cancer--evaluation of exposure to radiation of medical staff. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:133-138.
151. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BB: The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001;8:538-541.
152. Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K: Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000;73:75-80.
153. Nos C, Freneaux P, Guilbert S, Falcou MC, Salmon RJ, Clough KB: Sentinel lymph node detection for breast cancer: which patients are best suited for the patent blue dye only method of identification? *Ann Surg Oncol* 2001;8:438-443.
154. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, Borgen PI, Cody HS, III: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998;186:423-427.
155. Offodile R, Hoh C, Barsky SH, Nelson SD, Elashoff R, Eilber FR, Economou JS, Nguyen M: Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran. *Cancer* 1998;82:1704-1708.
156. Okamoto T, Yamazaki K, Kanbe M, Kodama H, Omi Y, Kawamata A, Suzuki R, Igari Y, Tanaka R, Iihara M, Ito Y, Sawada T, Nishikawa T, Maki M, Kusakabe K, Mitsuhashi N, Obara T: Probability of axillary lymph node metastasis when sentinel lymph node biopsy is negative in women with clinically node negative breast cancer: a Bayesian approach. *Breast Cancer* 2005;12:203-210.
157. Olivotto IA, Jackson JS, Mates D, Andersen S, Davidson W, Bryce CJ, Ragaz J: Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 1998;83:948-955.
158. Ozmen V, Cabioglu N: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: current controversies. *Breast J* 2006;12:S134-S142.
159. Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanon G, Pahisa J, Fernandez PL, Velasco M, Santamaria G, Ortin J, Duch J, Pons F: Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1283-1287.

160. Park C, Seid P, Morita E, Iwanaga K, Weinberg V, Quivey J, Hwang ES, Esserman LJ, Leong SP: Internal mammary sentinel lymph node mapping for invasive breast cancer: implications for staging and treatment. *Breast J* 2005;11:29-33.
161. Pawłęga J., Kurek S., Hartwich A., Łabza H., and Kossowski B. I Łabęcki M. Użyteczność znakowania i biopsji węzła „wartownika” u chorych na pierwotnie operacyjnego raka piersi. *Nowotwory* 1998;48; 903-907.
162. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP, van Diest PJ, Teule GJ: Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997;38:366-368.
163. Posther KE, McCall LM, Blumencranz PW, Burak WE, Jr., Beitsch PD, Hansen NM, Morrow M, Wilke LG, Herndon JE, Hunt KK, Giuliano AE: Sentinel node skills verification and surgeon performance: data from a multicenter clinical trial for early-stage breast cancer. *Ann Surg* 2005;242:593-599.
164. Quan ML, McCready D, Temple WJ, McKinnon JG: Biology of lymphatic metastases in breast cancer: lessons learned from sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:467-471.
165. Rahusen FD, Pijpers R, van Diest PJ, Bleichrodt RP, Torrengra H, Meijer S: The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. *Surgery* 2000;128:6-12.
166. Raje D, Bollard R, Wilson A: Invasive lobular cancer of the breast--is breast conservation surgery a good option? *Breast J* 2006;12:574-575.
167. Rao RS, Taylor J, Palmer J, Jennings WC: Breast cancer pseudometastasis in a sentinel lymph node with cytokeratin-positive debris. *Breast J* 2005;11:134-137.
168. Reed W, Bohler PJ, Sandstad B, Nesland JM: Occult metastases in axillary lymph nodes as a predictor of survival in node-negative breast carcinoma with long-term follow-up. *Breast J* 2004;10:174-180.
169. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Menzel C, Cimpoca W, Rettenbacher L: Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection--follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:221-223.
170. Rink T, Heuser T, Fitz H, Schroth HJ, Weller E, Zippel HH: Lymphoscintigraphic sentinel node imaging and gamma probe detection in breast cancer with Tc-99m nanocolloidal albumin: results of an optimized protocol. *Clin Nucl Med* 2001;26:293-298.
171. Rodier JF, Routiot T, Mignotte H, Janser JC, Bremond A, David E, Barlier C, Ghnassia JP, Treilleux I, Chassagne C, Velten M: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy of operable breast cancer. *World J Surg* 2000;24:1220-1225.
172. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW: Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001;88:1639-1643.
173. Roumen RM, Valkenburg JG, Geuskens LM: Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:495-502.

174. Rousseau C, Classe JM, Campion L, Curtet C, Dravet F, Pioud R, Sagan C, Bridji B, Resche I: The impact of nonvisualization of sentinel nodes on lymphoscintigraphy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:533-538.
175. Sacchini G, Borgen PI, Galimberti V, Veronesi P, Zurrida S, Luini A, Spaggiari L, Cody HS, III, Veronesi U: Surgical approach to internal mammary lymph node biopsy. *J Am Coll Surg* 2001;193:709-713.
176. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, Jaffer S, Bleiweiss II, Brower S: Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Am J Surg* 2002;183:213-217.
177. Sanidas EE, Tsiftsis DD: Technical details for the sentinel node biopsy in breast cancer: a guide for the training process. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:414-427.
178. Sato K, Tamaki K, Shigekawa T, Tsuda H, Kosuda S, Kusano S, Hiraide H, Mochizuki H: Clinicopathologic and technical factors associated with the uptake of radio-colloid by sentinel nodes in patients with breast cancer. *Surg Today* 2003;33:403-407.
179. Sato K, Uematsu M, Saito T, Ishikawa H, Tamaki K, Tamai S, Wong JR, Kusano S, Hiraide H, Mochizuki H: Sentinel lymph node identification for patients with breast cancer using large-size radiotracer particles: technetium-99m-labeled tin colloids produced excellent results. *Breast J* 2001;7:388-391.
180. Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K, Taucher S, Geleff S, Rudas M, Kubista E, Hausmaninger H, Samonigg H, Gnant M, Jakesz R, Horvat R: Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 2004;240:306-312.
181. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W: Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-614.
182. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U: Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;94:2542-2551.
183. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U: Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J* 2002;8:124-138.
184. Sener SF, Winchester DJ, Brinkmann E, Winchester DP, Alwawi E, Nickolov A, Perlman RM, Bilimoria M, Barrera E, Bentrem DJ: Failure of sentinel lymph node mapping in patients with breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004;198:732-736.
185. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, Feldman JL, Cavanaugh JA, Winchester DP, Weigel B, Bonnefoi K, Kirby K, Morehead C: Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:748-752.
186. Sergieva S., Alexandrova E., Baichev G., Ganchev G., Tzonevska A., Bogkova D.: Lymphoscintigraphy and immunohistochemistry for the assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Hell J Nucl Med* 2002;2:127-129.
187. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Motomura K, Inaji H, Koyama H, Kasugai T, Wada A, Noguchi S: Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary

- p>nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer.
- Ann Surg*
- 2003;237:390-398.
188. Shivers S, Cox C, Leight G, Beauchamp D, Blumencranz P, Ross M, Reintgen D: Final results of the Department of Defense multicenter breast lymphatic mapping trial. *Ann Surg Oncol* 2002;9:248-255.
 189. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, Waisman JR, Gamagami P: Axillary lymphadenectomy for intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:211-214.
 190. Simmons RM: Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are enough? *J Am Coll Surg* 2001;193:206-209.
 191. Simmons RM, Smith SM, Osborne MP: Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2001;7:181-183.
 192. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark GM, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL: Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am* 2003;83:803-819.
 193. Smillie T, Hayashi A, Rusnak C, Dunlop W, Donald J, van der WN: Evaluation of feasibility and accuracy of sentinel node biopsy in early breast cancer. *Am J Surg* 2001;181:427-430.
 194. Solorzano CC, Ross MI, Delpassand E, Mirza N, Akins JS, Kuerer HM, Meric F, Ames FC, Newman L, Feig B, Singletary SE, Hunt KK: Utility of breast sentinel lymph node biopsy using day-before-surgery injection of high-dose 99mTc-labeled sulfur colloid. *Ann Surg Oncol* 2001;8:821-827.
 195. Spillane AJ, Kennedy CW, Gillett DJ, Carmalt HL, Janu NC, Rickard MT, Donnellan MJ: Screen-detected breast cancer compared to symptomatic presentation: an analysis of surgical treatment and end-points of effective mammographic screening. *ANZ J Surg* 2001;71:398-402.
 196. Stratmann SL, McCarty TM, Kuhn JA: Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *Am J Surg* 1999;178:454-457.
 197. Sutton R, Kollias J, Prasad V, Chatterton B, Grantley GP: Same-day lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy for early breast cancer. *ANZ J Surg* 2002;72:542-546.
 198. Takei H, Suemasu K, Kurosumi M, Horii Y, Ninomiya J, Kamimura M, Naganuma R, Uchida K, Igarashi K, Inoue K, Tabei T: Added value of the presence of blue nodes or hot nodes in sentinel lymph node biopsy of breast cancer. *Breast Cancer* 2006;13:179-185.
 199. Tan YY, Wu CT, Fan YG, Hwang S, Ewing C, Lane K, Esserman L, Lu Y, Treseler P, Morita E, Leong SP: Primary tumor characteristics predict sentinel lymph node macrometastasis in breast cancer. *Breast J* 2005;11:338-343.
 200. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Kroon BB: Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg* 2001;192:399-409.

201. Tanis PJ, van Sandick JW, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Hoefnagel CA, Kroon BB: The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:305-311.
202. Tausch C, Konstantiniuk P, Kugler F, Reitsamer R, Roka S, Postlberger S, Haid A: Sentinel Lymph Node Biopsy After Preoperative Chemotherapy for Breast Cancer: Findings From the Austrian Sentinel Node Study Group. *Ann Surg Oncol* 2006.
203. Teal CB, Slocum JP, Akin EA: Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Breast J* 2005;11:391-393.
204. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM: A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2005;189:236-239.
205. Torrenza H, Meijer S, Fabry H, van der SJ: Sentinel node biopsy in breast cancer patients: triple technique as a routine procedure. *Ann Surg Oncol* 2004;11:231S-235S.
206. Truong PT, Yong CM, Abnoui F, Lee J, Kader HA, Hayashi A, Olivotto IA: Lymphovascular invasion is associated with reduced locoregional control and survival in women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy. *J Am Coll Surg* 2005;200:912-921.
207. Tsugawa K, Noguchi M, Miwa K, Bando E, Yokoyama K, Nakajima K, Michigishi T, Tonami N, Minato H, Nonomura A: Dye- and gamma probe-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: using patent blue dye and technetium-99m-labeled human serum albumin. *Breast Cancer* 2000;7:87-94.
208. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE: Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997;226:271-276.
209. Tuthill LL, Reynolds HE, Goulet RJ, Jr.: Biopsy of sentinel lymph nodes guided by lymphoscintigraphic mapping in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:407-411.
210. Tuttle TM, Colbert M, Christensen R, Ose KJ, Jones T, Wetherille R, Friedman J, Swenson K, McMasters KM: Subareolar injection of 99mTc facilitates sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol* 2002;9:77-81.
211. Urban JA: Radical excision of the chest wall for mammary cancer. *Cancer* 1951;4:1263-1285.
212. Vaidya JS, Vyas JJ, Thakur MH, Khandelwal KC, Mittra I: Role of ultrasonography to detect axillary node involvement in operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:140-143.
213. van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Hoofwijk AG: 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;25:24-29.
214. van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Povel JA, Stroeken HJ, Hoofwijk AG: Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001;234:79-84.

215. van der Hage JA, van d, V, Julien JP, Floiras JL, Delozier T, Vandervelden C, Duchateau L: Improved survival after one course of perioperative chemotherapy in early breast cancer patients. long-term results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 10854. *Eur J Cancer* 2001;37:2184-2193.
216. van Rijk MC, Nieweg OE, Rutgers EJ, Oldenburg HS, Olmos RV, Hoefnagel CA, Kroon BB: Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy spares breast cancer patients axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2006;13:475-479.
217. van Wessem KJ, Meijer WS: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: results of intradermal periareolar tracer injection and follow-up of sentinel lymph node-negative patients. *Breast* 2004;13:290-296.
218. van dV, Doting MH, Jager PL, Wesseling J, de VJ: Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:715-720.
219. Verduijn P., Bourez R, Rutgers E, and Distant V van de Velde C. Quality control in the EORTC-AMAROS after mapping of axilla: (radiotherapy or surgery) Trial nt 10981. *Eur J Cancer* 2002;38 (Suppl); 147.
220. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi P, Robertson C, Paganelli G, Sciascia V, Viale G: Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:454-458.
221. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Gatti G, D'Aiuto G, Cataliotti L, Paolucci R, Piccolo P, Massaioli N, Sismondi P, Rulli A, Lo SF, Recalcati A, Terribile D, Acerbi A, Rotmensz N, Maisonneuve P: Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005;16:383-388.
222. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, De CC, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-1867.
223. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De CC, De LF, Gennari R: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-553.
224. Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, Dei BE, Greco M, Magni A, Merson M, .: Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer* 1987;59:682-687.
225. Vervloet D., Pradal M., Castelain M.: Patent blue dye; Drug allergy. *Marseille, Pharmacia Upjohn*, 1999, pp 206-207.
226. Viale G, Maiorano E, Prunerì G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, Zurrada S, Maisonneuve P, Paganelli G, Mazzarol G: Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005;241:319-325.

227. Waddington WA, Keshtgar MR, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, Ell PJ: Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2000;27:377-391.
228. Walls J, Boggis CR, Wilson M, Asbury DL, Roberts JV, Bundred NJ, Mansel RE: Treatment of the axilla in patients with screen-detected breast cancer. *Br J Surg* 1993;80:436-438.
229. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, Leight G, Winer EP: Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer* 1998;83:1362-1368.
230. Watanabe T, Kimijima I, Ohtake T, Tsuchiya A, Shishido F, Takenoshita S: Sentinel node biopsy with technetium-99m colloidal rhenium sulphide in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2001;88:704-707.
231. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, Susnik B, Leung DY, Borgen PI, Cody HS, III: Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001;8:145-149.
232. Wilhelm MC, Edge SB, Cole DD, Paredes E, Frierson HF, Jr.: Nonpalpable invasive breast cancer. *Ann Surg* 1991;213:600-603.
233. Winchester DJ, Sener SF, Winchester DP, Perlman RM, Goldschmidt RA, Motykie G, Martz CH, Rabbitt SL, Brenin D, Stull MA, Moulthrop JM: Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients: efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J Am Coll Surg* 1999;188:597-603.
234. Woltsche-Kahr I, Komericki P, Kranke B, Brabek E, Horn M, Schuller-Petrovic S, Richtig E, Aberer W: Anaphylactic shock following peritumoral injection of patent blue in sentinel lymph node biopsy procedure. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:313-314.
235. Wolfe J.: Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976;37:2486-2492
235. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Cerrito PB, McMasters KM: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg* 2001;192:684-689.
236. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, Singletary SE, Symmans WF, Giordano SH, Feig BW, Ames FC, Kuerer HM: Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005;200:516-526.
237. Zavagno G, Rubello D, Franchini Z, Meggiolaro F, Ballarin A, Casara D, Denetto V, Marchet A, Rampin L, Polico C, Nitti D, Mariani G: Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: a single lymphatic pathway drains the entire mammary gland. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:479-484.

238. Zervos EE, Saha S, Hoshaw-Woodard S, Wheatley GH, Burak WE, Jr.: Localizing the sentinel node outside of the specialty center: success of a lymphatic mapping course in disseminating new technology. *Ann Surg Oncol* 2001;8:7-12.

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE

ACK	–	Akademickie Centrum Kliniczne
B	–	barwnikowa (metoda)
BAC	–	Biopsja Aspiracyjna Cienkoigłowa
B/I	–	barwnikowo-izotopowa (metoda)
BCT	–	Breast Conserving Treatment – leczenie oszczędzające pierś
BMI	–	Body Mass Index – Indeks Masy Ciała
DCIS	–	ductal carcinoma in-situ – rak przewodowy nienaciekający
DCISM	–	ductal carcinoma in-sity cum microinvasio – rak przewodowy z Mikronaciekaniem
ER	–	receptory estrogenowe
Fot.	–	fotografia
I	–	izotopowa (metoda)
ID	–	intradermal – śródskórnice
IT	–	intratumoral – doguzowo
L	–	limfadenektomia
MBq	–	mega bekerele
mCi	–	mili Curie
m.in.	–	między innymi
mm	–	milimetr
mSv	–	miliSievert
nm	–	nanometr
n.o.	–	nie oznaczono
p	–	prawdopodobieństwo
PA	–	periaeroal – przyotoczkowo
PR	–	receptory progesteronowe
PT	–	peritumoral – przyguzowo
Ryc.	–	rycina
SD	–	subdermal – podskórnice
s.n.	–	statystycznie nieistotne
Tab	–	tabela
Tc99m	–	radioaktywny izotop technetu

TNM	–	klasyfikacja guzów nowotworowych według AJC (American Joint Committee)
vs	–	versus (łac.): w stosunku do
WN	–	węzły nadobojczykowe
WPW	–	węzły pachowe wewnętrzne
WW	–	węzeł wartowniczy
WWM	–	wskaźnik wiarygodności metody
Zał.	–	załącznik
μm	–	mikrometr