

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Paweł Basta

Ocena skuteczności techniki barwnikowej i izotopowej w
identyfikacji węzła wartowniczego w raku piersi

Praca doktorska

Promotor:

Prof. dr hab. med. Wojciech Nowak

Pracę wykonano w:

Katedrze Ginekologii i Położnictwa
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik: Prof. dr hab. med. Antoni Basta

Kraków, 2007

SPIS TREŚCI

1.	Wstęp.....	6
1.1.	Rak piersi. Epidemiologia.....	6
1.2.	Koncepcja „węzła wartowniczego”.....	11
1.3.	Anatomia układu limfatycznego piersi.....	14
1.4.	Historia leczenia chirurgicznego chorych na raka piersi.....	17
1.5.	Rola usuwania pachowych węzłów chłonnych u chorych na raka piersi, oraz powikłania związane z tym zabiegiem.	22
1.6.	Alternatywne metody oceny zajęcia przez przerzuty nowotworowe węzłów chłonnych pachowych.	27
1.7.	Aktualne miejsce i rola oznaczania węzła wartowniczego w raku piersi.	33
2.	Założenia i cel pracy.....	36
3.	Materiał i metody.....	37
3.1.	Materiał kliniczny.....	37
3.2.	Metoda oznaczania węzła wartowniczego i technika jego usuwania.	40
3.3.	Diagnostyka histopatologiczna węzłów chłonnych.	44
3.4.	Analiza statystyczna.....	45
4.	Wyniki.....	46
4.1.	Wyniki identyfikacji węzła wartowniczego.....	52
4.1.1.	Wyniki scyntygrafii węzłów chłonnych.....	57

4.2.	Charakterystyka przypadków niepowodzeń oznaczenia węzła wartowniczego.	58
4.2.1.	Charakterystyka przypadków, w których jedna z technik identyfikacji węzła wartowniczego dała negatywny wynik.....	58
4.2.2.	Charakterystyka przypadków niepowodzeń identyfikacji węzła wartowniczego.	61
4.2.3.	Charakterystyka przypadków, w których uzyskano wyniki fałszywie ujemne oznaczania węzła wartowniczego.....	63
5.	Omówienie wyników i dyskusja.	65
6.	Wnioski.....	85
7.	Aneks.	86
7.1.	Anatomia układu chłonnego dołu pachowego '''.	86
7.2.	Klasyfikacja TNM.	89
7.3.	Przykłady wyników limfoscintygrafii układu chłonnego gruczołu piersiowego.....	94
8.	Streszczenie.....	99
9.	Abstract.	102
10.	Piśmiennictwo.	105

SPIS TABEL

Tabela 1. Rozkład procentowy pacjentek w zależności od wieku.....	38
Tabela 2. Sposób uzyskiwania materiału do badania histologicznego.	39
Tabela 3. Rozkład procentowy wielkości zmiany pierwotnej.....	46
Tabela 4. Lokalizacja guza pierwotnego.....	47
Tabela 5. Lokalizacja guza pierwotnego w poszczególnych kwadrantach piersi.	47
Tabela 6. Rozkład zmian jednoogniskowych i multifokalnych w badanej grupie pacjentek.	48
Tabela 7. Postać histologiczna raka piersi w badanej grupie pacjentek.	49
Tabela 8. Stopień zróżnicowania histologicznego guza pierwotnego.	49
Tabela 9. Zajęcia limfatycznych przestrzeni naczyniowych przez komórki nowotworowe.....	50
Tabela 10. Obecność receptorów estrogenowych (ER) w komórkach nowotworowych guza pierwotnego	50
Tabela 11. Obecność receptorów progesteronowych (PR) w komórkach nowotworowych guza pierwotnego.....	50
Tabela 12. Ekspresja białka Her2/neu w komórkach nowotworowych guza pierwotnego.....	51
Tabela 13. Ocena skuteczności śródoperacyjnej identyfikacji węzła wartowniczego.	52
Tabela 14. Różnice w identyfikacji węzła wartowniczego pomiędzy techniką barwnikową, a izotopową (tabela kontyngencji).....	53
Tabela 15. Liczba usuniętych węzłów chłonnych wartowniczych na pacjentkę.....	54
Tabela 16. Zależność pomiędzy oceną węzła wartowniczego, a ostatecznym stanem węzłów chłonnych pachowych ustalonym badaniem histopatologicznym u 71 pacjentek.	55
Tabela 17. Wyniki badania scyntygraficznego węzłów chłonnych.....	57
Tabela 18. Charakterystyka przypadków, w których jedna z technik identyfikacji węzła wartowniczego dała negatywny wynik.....	59
Tabela 19. Zależność pomiędzy powodzeniem techniki barwnikowej identyfikacji węzła wartowniczego, a rodzajem przedoperacyjnej diagnostyki inwazyjnej (tabela kontyngencji).	59

Tabela 20. Zależność pomiędzy powodzeniem techniki izotopowej identyfikacji węzła wartowniczego, a rodzajem przedoperacyjnej diagnostyki inwazyjnej (tabela kontyngencji).	60
Tabela 21. Charakterystyka pacjentek, u których identyfikacja węzła wartowniczego nie powiodła się.....	61
Tabela 22. Zależność powodzenia identyfikacji węzła wartowniczego od rodzaju przeprowadzonej inwazyjnej diagnostyki przedoperacyjnej (tabela kontyngencji)....	62
Tabela 23. Charakterystyka przypadków, w których uzyskano wynik fałszywie ujemny identyfikacji węzła wartowniczego.	64

1. Wstęp.

“...opracowane w pierwszej połowie XX wieku podstawowe, sztywne zasady operowania w najwcześniejszym okresie choroby i doszczętnego usuwania chorego narządu wraz z najbliższą grupą węzłów chłonnych (“mała zmiana- duża operacja”) muszą ulec modyfikacji w kierunku wybiórczego dostosowania wszystkich metod, jakimi dysponuje współczesna chirurgia, do zbioru cech biologicznych poszczególnych zespołów onkologicznych.”

T. Koszarowski – *Zasady chirurgii nowotworów*, PZWL, 1972r.

1.1. Rak piersi. Epidemiologia.

Rak piersi, według stanowiska Światowej Organizacji Zdrowia, jest jednym z najpoważniejszych wyzwań w zakresie zdrowia publicznego. Spowodowane jest to częstością występowania tej choroby, jak i liczbą związanych z nią zgonów. Rak piersi jest aktualnie najczęstszą przyczyną zgonów wśród kobiet z powodów nowotworów w wymiarze globalnym ¹. Jest to wynikiem przede wszystkim bardzo wysokiej zachorowalności, która tradycyjnie była kojarzona z wysokim standardem socjoekonomicznym. Jednak wzrost zachorowalności w ostatnich latach dotyczy już nie tylko krajów wysoko-uprzemysłowionych, ale staje się również dostrzegalnym problemem krajów rozwijających się. Według danych szacunkowych z 2002 roku, nowe przypadki raka piersi rozpoznano u 1 151 295 kobiet na całym świecie, stąd współczynnik zachorowalności na raka piersi wyniósł 37,4/100 tys. kobiet. Stanowi to

10% wszystkich rozpoznań chorób nowotworowych u obu płci ². Najwyższy współczynnik zachorowalności na raka piersi jest od lat notowany w Stanach Zjednoczonych Ameryki - w 2002 roku wyniósł on 101,1/100 tys. Najniższymi współczynnikami zachorowalności na raka piersi charakteryzują się kraje Azji i Afryki. Rak piersi jest również najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Europie. Występują jednak znaczne różnice w częstości zachorowań na raka piersi pomiędzy poszczególnymi krajami europejskimi. Zasadniczo kraje Europy Zachodniej cechują się 2-krotnie wyższą zachorowalnością od krajów Europy Wschodniej. W roku 2002 krajem o najwyższym współczynniku zachorowalności była Belgia (91,98/100 tys.), następne w kolejności to: Francja (91,9/100 tys.), Islandia (89,98/100 tys.), Dania (89,74/100 tys.), Szwecja (87,76/100 tys.), Wielka Brytania (87,25/100 tys.), Holandia (86,69/100 tys.). Natomiast najniższy współczynnik zachorowalności na raka piersi spośród krajów europejskich, w 2002 roku notowany był na Ukrainie (39,85/100 tys.), w Rumunii (44,30/100 tys.), i na Litwie (44,31/100 tys.) ².

Polska w tej statystyce w 2002 roku znajdowała się w środku tabeli państw Europy Wschodniej z współczynnikiem zachorowalności wynoszącym 50,34/100 tys. ².

Ogólnoświatowe statystyki pokazują, że w żadnym kraju, jak dotąd, nie udało się zahamować wciąż rosnącej zachorowalności na raka piersi. Sytuacja taka ma miejsce również i w Polsce. W 1993 roku odnotowano 8416 nowych przypadków zachorowań na raka piersi. Współczynnik standaryzowany wyniósł 32,3/100 tys. ³. Natomiast w roku 2004 zanotowano już 12 049 nowych przypadków raka piersi. Współczynnik standaryzowany wyniósł 50,3/100 tys. ⁴.

W wielu jednak regionach na świecie, przede wszystkim w wysoko-rozwiniętych krajach Ameryki Północnej i Europy Zachodniej, obserwuje się spadek

tempa wzrostu umieralności z powodu raka piersi. W niektórych przypadkach można mówić o stabilizacji współczynnika umieralności, a nawet o jego spadku. W 2002 roku współczynnik umieralności z powodu raka piersi w Stanach Zjednoczonych Ameryki wyniósł 25,5/100 tys., natomiast jeszcze w początkach lat 90-tych XX wieku wynosił on powyżej 30/100 tys.⁵. Najwyższy współczynnik umieralności w Europie w roku 2002 zanotowano na Malcie - 29,55/100 tys., w Danii - 27,76/100 tys., oraz w Belgii - 27,71/100 tys.². Polska w 2002 roku, ze współczynnikiem umieralności wynoszącym 15,46/100 tys., była krajem o względnie niskiej umieralności z powodu raka piersi w porównaniu do innych krajów europejskich². Odmiennie jednak, w porównaniu do krajów Europy Zachodniej, przedstawia się problem tempa wzrostu umieralności na raka piersi w Polsce. Z każdym rokiem notuje się coraz wyższy współczynnik umieralności. Dla przykładu, w roku 1993 współczynnik umieralności był o około 1/3 niższy niż w roku 2002, i wyniósł on 10,6/100 tys.^{2,3}.

Znanych jest kilkanaście czynników, zarówno egzo-, jak i endogennych, które mają wpływ na ryzyko występowania raka piersi w populacji. Zalicza się do nich czynniki warunkujące zdolność do prokreacji, oraz jej historię, takie jak: czas i liczba porodów, karmienie piersią, wiek wystąpienia menarche i menopauzy. Również niektóre zachowania dietetyczne i zdrowotne jak: podaż tłuszczów w diecie, a co się z tym wiąże stopień otyłości, palenie tytoniu, używanie alkoholu, czy stosowanie preparatów hormonów płciowych wykazują związek z ryzykiem wystąpienia raka piersi⁶. Jednym z najsilniejszych, znanych czynników wpływających na wzrost ryzyka pojawienia się raka piersi jest genetyczna predyspozycja. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych ok. 10 % złośliwych nowotworów piersi ma związek z mutacją genu BRCA1/2. U nosicieli mutacji tych genów skumulowane ryzyko wystąpienia raka piersi wynosi 80 - 85%⁷.

Wpływ na śmiertelność z powodu tego nowotworu może mieć chemioprewencja. Wyniki zastosowania selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (tamoxifen, raloxifen) w pierwotnej chemioprewencji wskazały na możliwość zmniejszenia liczby nowych przypadków raka piersi u kobiet, które już chorowały na ten nowotwór nawet do 50%^{8, 9, 10, 11, 12}. Poprawa ta dotyczyła jednak wyłącznie chorych, których guz nowotworowy wykazywał obecność receptorów dla estrogenów i progesteronu. Fakt ten, przy współistnieniu możliwych efektów ubocznych działania tych leków - między innymi wzrost groźnych dla życia incydentów zakrzepowych - nie pozwala aktualnie na szerokie ich zastosowanie w prewencji pierwotnej¹³.

Obserwowana w niektórych krajach, utrzymująca się od kilkunastu lat stabilizacja współczynnika umieralności z powodu raka piersi¹⁴ związana jest przede wszystkim ze wzrostem odsetka wykrywania zmian przedinwazyjnych oraz niewielkich zmian nowotworowych - poniżej 2 cm średnicy. Związek pomiędzy wielkością guza nowotworowego piersi, a rokowaniem jest dobrze udokumentowany dzięki wieloletnim obserwacjom. Adair i współpracownicy podają, że w przypadku zmian poniżej 2 cm średnicy odsetek 30-letnich przeżyć wyniósł 61%, podczas gdy odsetek ten spadł do 46%, gdy wielkość zmiany zawierała się pomiędzy 2 a 5 cm¹⁵. Zwiększona wykrywalność wczesnych zmian nowotworowych piersi, związana jest przede wszystkim z wprowadzeniem mammograficznych badań przesiewowych. Wyniki 5 randomizowanych, przeprowadzonych w Szwecji, badań dotyczących wprowadzenia przesiewowych badań mammograficznych w celu wykrywania raka piersi, wskazują na obniżenie umieralności z powodu tego nowotworu o 29% wśród kobiet w grupie wiekowej 50-69 lat¹⁶.

Rozbieżność pomiędzy rosnącą zachorowalnością, a zmniejszającą się umieralnością powoduje, że coraz liczniejsza grupa kobiet żyje z rozpoznaniem

nowotworu. Świadectwo przebytej choroby u wielu kobiet, oraz świadomość możliwości skutecznej z nią walki, pod warunkiem wczesnego rozpoznania, dodatkowo podkreślają wagę i aktualność problemu.

1.2. Koncepcja „węzła wartowniczego”.

Na proces powstawania przerzutów i ich lokalizacji w węzłach chłonnych ma wpływ wiele czynników. Zdolność do tworzenia klonów komórkowych, oraz ich uwalniania i inwazji do otaczającego podścieliska, naczyń limfatycznych oraz krwionośnych determinuje przede wszystkim biologia guza pierwotnego ¹⁷. Charakteryzujące ją parametry kliniczne i histopatologiczne pozwalają na przewidywanie w pewnym stopniu ryzyka obecności przerzutów w węzłach chłonnych.

Drugim, istotnym czynnikiem lokalizacji przerzutów jest anatomia układu chłonnego narządu, w którym rozwija się zmiana pierwotna.

W przypadku wielu narządów drogi spływu chłonki przebiegają według określonych i przewidywalnych schematów ¹⁷. Badania anatomiczne, jak i obserwacje kliniczne, wskazują, że przerzuty nowotworu zajmują w pierwszej kolejności regionalne dla danego narządu stacje węzłów chłonnych ¹⁸. Poszukując bezpośrednich na to dowodów Cabanas ¹⁹ w latach 60-tych XX wieku przeprowadził serię doświadczeń z wykorzystaniem limfangiografii jako metody przyżyciowego obrazowania układu chłonnego. Wykonywał on identyfikację naczyń chłonnych piętą, a następnie po ich kaniulizacji wstrzykiwał materiał kontrastowy. W każdym przypadku środek ten gromadził się w podkolanowych węzłach chłonnych. W kolejnym etapie przeprowadził on badania tą metodą wśród pacjentów z chorobami prącia, w tym z nowotworami tego narządu. Wyniki tego badania potwierdziły istnienie narządowo-specyficznego regionu węzłów chłonnych, do którego spływa chłonka. Co więcej, Cabanas zaobserwował, że przerzuty raka prącia

lokalizowały się w tym samym węźle chłonnym, lub grupie węzłów chłonnych, co materiał kontrastowy ²⁰. Na tej podstawie przyjął on istnienie dla każdego narządu specyficznego ośrodka limfatycznego, którego nazwał „węzłem wartowniczym”. Według Cabanasa ²⁰ jest on pierwszym węzłem w obrębie regionalnych węzłów chłonnych, do którego spływa chłonka wraz z komórkami nowotworowymi ze zmiany pierwotnej, zanim rozprzestrzeni się do pozostałych węzłów chłonnych.

Obserwacje sugerujące istnienie węzła wartowniczego początkowo nie wywołały powszechniejszego zainteresowania w postaci kontynuacji badań klinicznych. Identyfikacja naczyń chłonnych i ich preparowanie celem podania materiału znakującego metodą zaproponowaną przez Cabanasa była techniką trudną i skomplikowaną do zastosowania w codziennej praktyce.

Dopiero Morton ²¹ na przełomie lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych przeprowadził pierwsze badania kliniczne nad znaczeniem węzła wartowniczego w czerniaku skóry zlokalizowanym na kończynach. Wykorzystał on znacznie prostszą technikę. Zastosował jako znacznik barwnik przyżyciowy, Patent Blue V, który wstrzykiwał podskórną wokół zmiany. Znacznik ten łatwo przedostawał się do naczyń chłonnych, a następnie do węzłów chłonnych. Tą metodą udało się uzyskać wybarwienie pojedynczych węzłów chłonnych u 194 na 237 pacjentów z czerniakiem skóry. Węzeł ten, lub grupa 2-3 węzłów chłonnych (w niektórych przypadkach), odzwierciedlały prawidłowo histologiczny status pozostałych węzłów chłonnych w 99%.

Wyniki badań Mortona i wsp. zwróciły powszechną uwagę na koncepcję węzła wartowniczego i jego potencjalną rolę w ocenie regionalnych węzłów chłonnych. W 1993 roku, kilka miesięcy po opublikowaniu wyników pracy Mortona, Alex i Krag ²² zaproponowali zastosowanie jako znacznika koloidu znakowanego radioaktywnie.

Miejsce gromadzenia się koloidu oznaczane było za pomocą przedoperacyjnej limfoscyntygrafii, oraz śródoperacyjnie, z wykorzystaniem ręcznego detektora do wykrywania promieniowania gamma. Następnie Krag i wsp.²³ przeprowadzili pilotażowe badanie wśród 22 pacjentek z rakiem piersi, u których podali koloid siarczkowy znakowany technetem (Tc^{99}). Węzeł wartowniczy został zidentyfikowany tą metodą u 18 pacjentek. W 7 przypadkach zawierał on przerzuty nowotworowe. Zgodność histologiczna węzła wartowniczego ze stanem pozostałych węzłów pachowych wyniosła 100%.

Jednak kolejne doniesienia badaczy przedstawiały już znacznie mniej obiecujące wyniki^{24, 25, 26, 27, 28}. Dotyczyły one przede wszystkim pacjentek z rakiem piersi. Cechą charakterystyczną tych badań była różnorodność zastosowanych oznaczania węzła wartowniczego. Różnice te dotyczyły zarówno rodzaju i objętości samych znaczników, techniki ich detekcji, jak i miejsca ich podawania w obrębie piersi. Niska czułość metody oznaczania węzła wartowniczego uzyskiwana niekiedy w tych badaniach stała się argumentem zarówno dla zwolenników tej koncepcji, jak i dla jej przeciwników. Dla tych pierwszych poszukiwania optymalnych znaczników i miejsca ich podania stanowiły drogę do osiągnięcia celu. Dla drugich wysoki odsetek niepowodzeń w przypadku niektórych technik znakowania stanowił wystarczający dowód świadczący o braku prawdziwości koncepcji zaproponowanej przez Cabanasa. Badania te, oraz dyskusja nimi sprowokowana, dowiodły jednak, że potwierdzenia prawdziwości koncepcji węzła wartowniczego należy szukać w anatomii układu limfatycznego danego narządu, oraz w opracowaniu optymalnych technik jego znakowania.

1.3. Anatomia układu limfatycznego piersi.

Początkowo próby poszukiwania węzła wartowniczego w raku piersi przeprowadzano podając substancje znakujące wokół zmiany pierwotnej. Wkrótce jednak część badaczy zaproponowała podawanie znaczników wokół otoczki brodawki sutkowej, w kwadrancie, gdzie zlokalizowana jest zmiana pierwotna. Uzasadnienie takiego postępowania wynikało z badań anatomicznych, które zostały przeprowadzone jeszcze w XIX i na początku XX wieku przez Sappey'a ²⁹ i Rouviere'a ³⁰. Zaobserwowali oni, że chłonka gromadząc się z całego obszaru gruczołu piersiowego, zanim skieruje się do pachy, przepływa przez splot podotoczkowy. Odmienną opinię zaprezentował Turner-Warwick ¹⁸, który na podstawie swoich badań stwierdził, że chłonka płynie w kierunku pachy bezpośrednio z mięszu piersi z pominięciem szlaku podotoczkowego. Wątpliwości, które pojawiają się w związku z miejscem podawania znaczników przy próbach lokalizacji węzła wartowniczego w raku piersi, zwróciły uwagę na konieczność uaktualnienia stanu wiedzy na temat anatomii układu limfatycznego tego narządu.

Już w XVIII wieku niezależnie Cruikshank i Mascagni ³¹ opisali dwa systemy limfatyczne gruczołu piersiowego. Jeden to szlak zewnętrzny, który biegnie od brodawki przez cewki mlekowe do węzłów chłonnych pachowych. Drugi to szlak wewnętrzny, który gromadzi chłonkę z głębokich partii gruczołu piersiowego, i dalej przez perforatory mięśni piersiowych i międzyżebrowych, łącząc się ze splotem chłonnym pochodzącym z wątroby, biegnie do węzłów chłonnych zlokalizowanych wzdłuż naczyń piersiowych wewnętrznych. Również w 1770 roku duński lekarz nazwiskiem Camper ³² opisał drogę spływu chłonki do węzłów zlokalizowanych

wzdłuż naczyń piersiowych wewnętrznych. Stwierdził on, że węzły chłonne zlokalizowane wzdłuż naczyń piersiowych wewnętrznych usytuowane są od drugiej do piątej przestrzeni międzyżebrowej. Badania przeprowadzone w XX wieku przy zastosowaniu autoradiografii materiału chirurgicznego znakowanego radioizotopami potwierdziły obserwacje duńskiego uczonego, oraz pozwoliły określić, że chłonka spływająca do tych węzłów pochodzi z dystalnych elementów płacików gruczołu piersiowego, i to zarówno z jego części przyśrodkowej, jak i bocznej ^{18, 33, 34}. Dodatkowo opisano inne, znacznie rzadsze drogi spływu chłonki. Należą do nich węzły chłonne znajdujące się w mięszu gruczołu piersiowego, czyli węzły sutka własne, oraz węzły chłonne zlokalizowane pomiędzy mięśniami piersiowymi opisane przez Grossmana i Rottera ³⁵. Sporadycznie obserwowane są również drogi spływu do węzłów chłonnych podobojczykowych oraz międzyżebrowych tylnych i przednich ^{18, 36}. Ponadto badania limfoscyntygraficzne przeprowadzone przez Ege'a ³⁷ wskazały na możliwość istnienia połączeń krzyżowych pomiędzy drogami spływu chłonki z obu piersi. Występowanie połączeń pomiędzy łańcuchami węzłów chłonnych przymostkowych u pacjentek z rakiem piersi zaobserwowali również Bednarek i wsp. stosując technikę opisaną przez Ege'a, a więc podając mikrokoloid siarkowy znakowany technetem promieniotwórczym w mięsień prosty brzucha ³⁸. Obserwacje kliniczne pacjentek leczonych z powodu raka piersi wskazują jednak, że przypadki spływu chłonki do przeciwległej pachy, czy przeciwległego „dorzecza” naczyń piersiowych wewnętrznych zdarzają się bardzo rzadko, a występowanie ich jest związane przede wszystkim z zablokowaniem przez guz, poprzednie zabiegi chirurgiczne, czy radioterapię prawidłowych szlaków spływu chłonki ³². Stąd podstawowym „dorzeczem” spływu chłonki z gruczołu piersiowego są węzły chłonne pachowe, oraz w pewnym stopniu, węzły chłonne położone wzdłuż naczyń

piersiowych wewnętrznych. Natomiast brak jest zgodności, co do drogi, jaką pokonuje chłonka spływając do swoich „dorzeczy”. Zwolennicy teorii bezpośredniego spływu chłonki do węzłów chłonnych pachowych zalecają podawanie znaczników do lokalizacji węzła wartowniczego w okolicy guza pierwotnego. Zwolennicy teorii Sappey’a i Rouviere’a, która zakłada pierwotny przepływ chłonki z gruczołu piersiowego przez splot podotoczkowy, proponują podawanie znaczników z wkłucia powierzchownego wokół otoczki brodawki sutkowej. Dotychczasowe wyniki badań nie pozwalają na wykazanie przewagi jednej z tych technik, pozostawiając ten problem nadal nierozstrzygniętym. Przebieg dróg chłonnych w obrębie dołu pachowego ma charakter sekwencyjny, z zajmowaniem kolejnych grup węzłów chłonnych. Ich anatomię wraz z podziałem chirurgicznym na 3 poziomy, opisanym przez Berg’a³⁹ przedstawiono w aneksie.

1.4. Historia leczenia chirurgicznego chorych na raka piersi.

Historia leczenia chirurgicznego chorych na raka piersi rozpoczyna się w końcu XIX wieku, a jej kolejne etapy są odzwierciedleniem zmieniających się teorii na temat powstawania i rozprzestrzeniania się tego nowotworu, oraz pojawiania się nowych, uzupełniających metod leczenia. W roku 1894 William Steward Halsted zaproponował zabieg usunięcia guza nowotworowego w jednym bloku z całym gruczołem piersiowym, mięśniem piersiowym większym wraz z jego powięzią, mięśniem piersiowym mniejszym i węzłami chłonnymi dołu pachowego ⁴⁰. Sposób przeprowadzenia tego zabiegu, nazywanego początkowo mastektomią całkowitą, a następnie mastektomią radykalną, podyktowany był chęcią usunięcia jak największej ilości elementów układu chłonnego piersi. Koncepcja Halsteda korespondowała wówczas z teorią „odśrodkowego” rozprzestrzeniania się guza, której zwolennikiem i propagatorem był William Sampson Handley ⁴¹. Teoria ta była rozwinięciem koncepcji Henri Francis LeDran’a, zakładającej sekwencyjne zajmowanie układu chłonnego przez komórki nowotworowe ⁴⁰. Według Handley’a, regionalne węzły chłonne stanowią rodzaj filtru zatrzymującego komórki nowotworowe, i dopiero w momencie ich uszkodzenia dochodzi do dalszego rozsiewu do krwioobiegu. Szerokie wskazania do wykonywania zabiegu radykalnej mastektomii, jakie zaproponował Handley, przyczyniły się w wymierny sposób do popularyzacji zabiegu Halsteda ⁴¹, ⁴⁰. Jakkolwiek, dzięki tej metodzie nie uzyskano istotnej poprawy przeżycia, to pozwoliła ona na wydłużenie okresu wolnego od nawrotu choroby wśród chorych na raka piersi ¹⁵. Kolejne lata to etap dalszego zwiększania rozległości zabiegów chirurgicznych. Kierunek ten, początkowo

związany z opiniami na temat błędów w sztuce chirurgicznej prowadzących do nieradykalności zabiegu ⁴⁰, zyskał następnie uzasadnienie w wynikach badań anatomicznych, przeprowadzonych w latach 50-tych. Potwierdzono wówczas, że część chłonki z obszaru gruczołu piersiowego kieruje się do węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych ¹⁸. Odpowiedzią na wyniki tych badań było poszerzenie zabiegu radykalnej mastektomii o usunięcie, również w jednym bloku, węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza. Zabieg ten wiązał się ze znacznie większym ryzykiem okołoperacyjnym i koniecznością uzupełniania ubytku tkankowego w klatce piersiowej ^{42, 43}. Nadzieje, podtrzymywane przez opinie części badaczy ⁴⁴, na możliwość poprawy przeżycia dzięki tej rozszerzonej procedurze nie potwierdziły się w prospektywnych badaniach randomizowanych ^{45, 46}.

W tym samym okresie, w którym rozszerzano zakres radykalności zabiegów w leczeniu chorych na raka piersi, pojawiły się obserwacje sugerujące możliwość uzyskania podobnych przeżyć u chorych operowanych przy pomocy metod mniej radykalnych. Propozycję takiej metody przedstawili w 1948 roku David Patey i William Dyson, a jej modyfikacja w stosunku do mastektomii radykalnej polegała na zachowaniu mięśnia piersiowego większego ⁴⁰. Różnica ta, wydawałoby się nieznaczna z punktu widzenia efektu pooperacyjnej utraty piersi, w istocie podważała słuszność pierwotnej koncepcji Halsteda, chirurgii „en block” ⁴⁷. Konsekwencją tych obserwacji było przeprowadzenie badań klinicznych porównujących różne warianty terapeutyczne u chorych na raka piersi. Możliwe stało się to między innymi, dzięki ujednoliconemu systemowi klasyfikacji klinicznej raka piersi, zaproponowanego przez Cushmana Haagensena i Artura Stouta. Zaproponowali oni jednocześnie ustalenie przeciwwskazań do leczenia operacyjnego, co otworzyło drogę dla zastosowania innych metod terapeutycznych, na przykład radioterapii ⁴⁸.

Pod koniec lat 70-tych zabieg zmodyfikowanej radykalnej mastektomii, pierwotnie opisany przez wspomnianych już Pateya i Dysona, stał się najczęściej wykonywaną procedurą chirurgiczną w raku piersi ⁴⁰. Zwrot ten w chirurgii piersi dokonał się właśnie jako konsekwencja wyników badań klinicznych, z których szczególnie mocnych argumentów dostarczyły badania przeprowadzone w sposób prospektywny, obejmujące dużą liczbę kobiet ^{49, 50}. Jakkolwiek nazwą zmodyfikowanej, radykalnej mastektomii aktualnie określa się kilka zabiegów będących odmianą oryginalnej techniki, to zawsze podczas tego zabiegu usuwany jest gruczoł piersiowy wraz ze skórą, powięzią mięśnia piersiowego i jednoimiennymi węzłami chłonnymi pachowymi. W wielu krajach, między innymi w Polsce, jest to nadal najczęściej wykonywana operacja w przypadku raka piersi ⁵¹.

Próby odejścia od chirurgii ablacyjnej w stronę leczenia oszczędzającego pierś były podejmowane już w latach 30-tych ubiegłego wieku. Oparte były na skojarzonym leczeniu chirurgicznym i radioterapii, a wyniki przeżycia pacjentek leczonych tą metodą były zbliżone do tych, jakie uzyskiwano przy pomocy radykalnej mastektomii ^{52, 53}. Postępowanie to pozostawało w sprzeczności z teorią Halsteda i nie zyskało wówczas szerszej aprobaty. Punktem zwrotnym, zmieniającym ten stan, było opublikowanie w latach 80-tych XX wieku wyników dwóch, starannie zaprojektowanych, prospektywnych badań randomizowanych, porównujących skuteczność leczenia oszczędzającego pierś z leczeniem radykalnym. W pierwszym z nich, przeprowadzonym przez grupę włoskich badaczy z Mediolanu pod kierunkiem Umberto Veronesi, porównano wyniki leczenia 701 pacjentek z rakiem piersi, gdzie guz pierwotny miał średnicę do 2 cm. U połowy z nich wykonano zabieg radykalny wg Halsteda, pozostała część kobiet wyraziła zgodę na leczenie oszczędzające, polegające na usunięciu kwadrantu piersi wraz z guzem i węzłami chłonnymi

pachowymi, oraz następowej radioterapii pozostałej części piersi (QUART). Wstępne wyniki opublikowane w 1981 roku, wykazały brak różnic pomiędzy tymi grupami, zarówno w całkowitym przeżyciu, jak i w odsetku nawrotów miejscowych, czy nowych przypadków raka w drugiej piersi ⁵⁴. Po ponad 20 latach obserwacji pacjentek uczestniczących w tym badaniu stwierdzono jedynie statystycznie istotny wzrost nawrotów miejscowych (czy nowych przypadków raka w operowanej piersi?) w grupie QUART, co pozostawało jednak bez wpływu na całkowite przeżycia ⁵⁵. W kolejnych etapach badacze z Mediolanu wprowadzali różne modyfikacje leczenia oszczędzającego. W badaniu Milan II, porównano skuteczność usunięcia samego guza wraz z węzłami chłonnymi pachowymi i następową radioterapią (TART) z protokołem QUART, a w badaniu Milan III usunięcia kwadrantu piersi wraz z guzem i węzłami chłonnymi pachowymi bez następowej radioterapii (QUAD) z protokołem QUART. Wyniki, odpowiednio 7- i 8-letnich obserwacji, wykazały znacząco większy odsetek nawrotów miejscowych w protokołach TART i QUAD w porównaniu z protokołem QUART, jednak przeżycia całkowite były podobne we wszystkich grupach ⁵⁶.

Badanie NSABP protokół B-06, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, było drugim projektem, o fundamentalnym znaczeniu dla weryfikacji opinii na temat leczenia oszczędzającego. W badaniu tym, obejmującym 1846 pacjentek z rakiem piersi o średnicy do 4 cm, porównano skuteczność leczenia oszczędzającego z następową radioterapią, oraz bez niej, z leczeniem radykalnym. Zabieg oszczędzający polegał na usunięciu guza wraz z marginesem zdrowych tkanek. Zarówno wyniki wstępne tego badania ⁵⁷, jak i obserwacje 20-letnie ⁵⁸ nie wykazały istotnych różnic w przeżyciach całkowitych. Jedynie w grupie, gdzie po zabiegu oszczędzającym nie stosowano radioterapii zanotowano istotny statystycznie wzrost

nawrotów miejscowych, pozostający bez wpływu na przeżycia. Obserwacje te, pozostające w zgodności z wynikami badaczy z Mediolanu, oraz z wynikami uzyskanymi w czterech kolejnych, niezależnych badaniach randomizowanych ^{59, 60, 61, 62} potwierdziły bezpieczeństwo stosowania leczenia oszczędzającego we wczesnym raku piersi. Obecnie uważa się, że przy uwzględnieniu aktualnych przeciwwskazań do jego zastosowania ⁶³, około 70% pacjentek z wczesnym rakiem piersi może być bezpiecznie leczona przy pomocy tej metody ⁶⁴. Także wśród pacjentek z tą chorobą leczenie oszczędzające pierś zyskuje coraz powszechniejszą akceptację, i decyduje się na nie ponad 85% kobiet w przypadku zaoferowania przez chirurga tej możliwości leczenia ⁶⁵.

Pojawienie się koncepcji węzła wartowniczego otworzyło również możliwości oszczędzania struktur tworzących zawartość dołu pachowego, w tym węzłów chłonnych. To oszczędzające chirurgiczne postępowanie stanowi źródło nadziei dla kobiet, u których rozpoznanie raka piersi związane jest z koniecznością poddania się okaleczającemu zabiegowi. Jednocześnie postępowanie to budzi uzasadnione obawy lekarzy o jego skuteczność terapeutyczną.

1.5. Rola usuwania pachowych węzłów chłonnych u chorych na raka piersi, oraz powikłania związane z tym zabiegiem.

Niezależnie od rodzaju zabiegu, mastektomii czy operacji zachowawczej, jego integralną częścią pozostaje etap usuwania pachowych węzłów chłonnych, czyli limfadenektomia pachowa. Początkowo, zgodnie z koncepcją Handley'a i Halsteda powstawania przerzutów raka, limfadenektomii pachowej przypisywano przede wszystkim rolę terapeutyczną. Jednak wiele chorych, które były leczone wyłącznie przy pomocy metod chirurgicznych, i u których stwierdzano przerzuty w węzłach chłonnych pachowych, umierało z powodu raka piersi. Dla odmiany, zastosowanie chemioterapii w tej grupie chorych spowodowało poprawę całkowitego przeżycia. W wyniku tych obserwacji klinicznych nastąpił istotny zwrot w postrzeganiu roli limfadenektomii pachowej. Coraz więcej dowodów wskazywało na to, że obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych jest raczej wskaźnikiem rozsiewu raka piersi niż jego źródłem ⁶⁶. Bernard Fisher w 1980r. na tej podstawie stwierdził, że rak piersi jest „chorobą systemową”, na którą składa się złożone spektrum interakcji pomiędzy gospodarzem a guzem, a rodzaj leczenia miejscowego w nieznacznym stopniu wpływa na całkowite przeżycie ⁶⁷. Zgodnie z tą teorią, podstawowym celem wykonywania limfadenektomii pachowej stało się przede wszystkim ustalenie stopnia zaawansowania choroby oraz kontrola miejscowa procesu nowotworowego ⁶⁸. Najbardziej przekonujących dowodów o słuszności tej tezy, dostarczyło badanie NSABP protokół B-04. W badaniu tym, pacjentki z rakiem piersi i klinicznie wolnymi od przerzutów węzłami chłonnymi pachowymi były leczone według 3 protokołów terapeutycznych. W pierwszym wykonywano zabieg radykalnej mastektomii, w drugim zabieg mastektomii prostej z pozostawieniem i obserwacją węzłów

chłonnych pachowych. U pacjentek, u których po pewnym czasie stwierdzano objawy kliniczne zajęcia węzłów chłonnych pachowych uzupełniano zabieg pierwotny o limfadanektomię pachową. W grupie trzeciej stosowano zabieg prostej mastektomii uzupełniony radioterapią na okolicę dołu pachowego. U 40% pacjentek stwierdzono obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych, w grupie, w której były one usuwane. Ponieważ dobór chorych do poszczególnych grup odbywał się w sposób losowy, zakładano podobny stan zaawansowania w dwóch pozostałych grupach. Pomimo tego faktu, po 10 i 25 latach obserwacji autorzy tego badania nie stwierdzili istotnych różnic w przeżyciach pomiędzy tymi grupami chorych^{69, 70}. Zaobserwowano natomiast, że istnieje bezpośredni związek pomiędzy ilością zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachowych, a rokowaniem, co do długości przeżycia^{71, 72}. Pacjentki z histologicznie wolnymi od przerzutów nowotworowych węzłami chłonnymi pachowymi mają znacząco lepsze rokowanie od tych, u których stwierdza się przerzuty. Wyniki badania przeprowadzonego z inicjatywy Amerykańskiego Stowarzyszenia Chirurgów (ACS) dowiodły, że całkowite 5-letnie przeżycia u pacjentek z rakiem piersi bez przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych wyniosły 72%, natomiast u pacjentek, u których stwierdzono obecność przerzutów nowotworowych do ponad 11 węzłów chłonnych pachowych 5-letnie przeżycia nie osiągnęły nawet 30%⁷³. Ze względów praktycznych przyjęto podział chorych na raka piersi na 3 grupy, w zależności od liczby zajętych przerzutami nowotworowymi węzłów chłonnych pachowych⁷⁴. W pierwszej znajdują się chore bez przerzutów do węzłów chłonnych, w drugiej z przerzutami od 1 do 3 węzłów chłonnych, w trzeciej te, u których stwierdza się obecność przerzutów do 4 i więcej węzłów chłonnych. Wyniki 10-letnich przeżyć w tych grupach, podawane przez różnych autorów wykazują dużą zgodność i mieszczą się w przedziale 72% - 65% dla pacjentek bez

przerzutów, 63% - 38% dla pacjentek z obecnością przerzutów w 1 do 3 węzłów chłonnych, oraz 27% - 13% w grupie z 4 i więcej zajętych węzłami chłonnymi przez komórki nowotworowe^{75, 76, 77}. Tak istotnej zależności dla rokowania co do przeżycia chorych na raka piersi nie stwierdzono dla żadnej innej cechy charakteryzującej tę chorobę. Stąd stan histologiczny pachowych węzłów chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem prognostycznym w raku piersi⁷⁸.

Limfadenektomia pachowa daje możliwość właściwej i pełnej oceny stanu węzłów chłonnych pachowych. Od czasu publikacji badania NSABP protokół B-04, coraz częściej jednak zaczęły pojawiać się opinie, że jej profilaktyczne wykonywanie nie przynosi żadnych korzyści terapeutycznych chorym bez przerzutów do węzłów chłonnych pachowych. Rozpowszechnienie mammograficznych badań przesiewowych spowodowało wzrost wykrywanej liczby małych, niebadalnych palpacyjnie zmian nowotworowych piersi. Ponieważ stopień zajęcia pachowych węzłów chłonnych wykazuje związek z wielkością guza pierwotnego⁷⁹, wzrasta liczba chorych na raka piersi, u których nie stwierdza się obecności przerzutów do węzłów chłonnych. Według różnych autorów, odsetek ten sięga od 70% do 88% dla guzów o średnicy poniżej 2 cm^{47, 79, 80}. W tych właśnie przypadkach zasadność wykonywania limfadenektomii pachowej jest kwestionowana^{80, 81}.

Przez dół pachowy przebiegają liczne naczynia krwionośne oraz nerwy, stąd zabieg limfadenektomii pachowej wiąże się z możliwością ich uszkodzenia. Poważnym powikłaniem śródoperacyjnym jest przerwanie ciągłości, lub zator, żyły pachowej, oraz przecięcie ważnych nerwów motorycznych. Przy zachowaniu zasady identyfikacji tych struktur rzadko jednak dochodzi do wystąpienia takich powikłań⁴⁷. Do mniej groźnych, lecz znacznie częstszych powikłań zalicza się: torbiele limfatyczne, ograniczenie czynności motorycznej obręczy barkowej, oraz zaburzenia

w obszarze unerwienia przez nerw międzyżebrowo-barkowy. Zwłaszcza to ostatnie powikłanie często jest niedoceniane przez lekarzy ze względu na jego subiektywny charakter. Upośledzenie przewodnictwa nerwowego w obszarze objętym nerwami czuciowymi uszkodzonymi podczas limfadenektomii powoduje u tych chorych wystąpienie zaburzeń w postaci parestezji oraz drętwień, czasami połączonych z objawami bólowymi. Około 70% chorych poddanych limfadenektomii pachowej zgłasza tego typu dolegliwości^{82, 83}. Podobnie, u większości chorych stwierdza się ograniczenie ruchów oraz upośledzenie siły mięśniowej ramienia⁸⁴. Jak przyjęło się powszechnie uznawać dolegliwości te mają najczęściej charakter przejściowy i po pewnym czasie zanikają. Jednak w badaniach prospektywnych, w których wykorzystano wystandaryzowane kwestionariusze stwierdzono, że u prawie 38% chorych dolegliwości te przybierają charakter utrwalony i w istotny sposób wpływają na ich codzienną aktywność i jakość życia^{85, 86}.

Usuwanie pachowych węzłów chłonnych wiąże się również z upośledzeniem odpływu chłonki z operowanego obszaru, co w konsekwencji prowadzi do obrzęku limfatycznego ramienia i piersi strony operowanej. Jest to najbardziej stresujące dla pacjentki powikłanie o przewlekłym charakterze zabiegu limfadenektomii pachowej, którego skutkiem jest deformacja kończyny, związany z tym dyskomfort oraz niepełnosprawność. Peterek i Heelan⁸⁷ przeprowadzili metaanalizę 35 opracowań na ten temat, z której wynika, że powikłania tego doświadcza od 6 do 30% pacjentek, w zależności od rozległości zabiegu operacyjnego, okresu obserwacji pooperacyjnej, oraz od samej definicji obrzęku limfatycznego. Istnieją jednak doniesienia, w których częstość występowania obrzęku ramienia strony operowanej dotyczy nawet 50% pacjentek⁸⁸. Sytuacja taka wymaga od chorej stałej pielęgnacji i rehabilitacji kończyny oraz wiąże się z obawą wystąpienia niezwykle dramatycznego powikłania

limfadenektomii pachowej, jakim jest nieodwracalny i postępujący obrzęk prowadzący do słoniowacizny kończyny.

1.6. Alternatywne metody oceny zajęcia przez przerzuty nowotworowe węzłów chłonnych pachowych.

Informacja na temat obecności przerzutów nowotworowych, lub ich braku w pachowych węzłach chłonnych jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym w raku piersi, niezależnym od pozostałych czynników biologicznych guza ⁸⁹. Informacja ta odgrywa również zasadniczą rolę w podejmowaniu decyzji o potrzebie i metodach leczenia uzupełniającego po zabiegu operacyjnym ⁹⁰. Badanie kliniczne pachowych węzłów chłonnych, przeprowadzone nawet przez doświadczonego chirurga, charakteryzuje się wysokim odsetkiem zarówno wyników fałszywie pozytywnych, jak i negatywnych. Ocenia się, że u ponad 60% pacjentek wynik badania klinicznego pachowych węzłów chłonnych nie koreluje z ostatecznym wynikiem badania histopatologicznego ⁷⁴. Stąd wnioskowanie na temat stanu węzłów chłonnych pachowych na podstawie ich badania klinicznego może mieć charakter jedynie orientacyjny. Limfadenektomia pachowa pozwala na uzyskanie wiarygodnej informacji o stanie zajęcia przerzutami nowotworowymi węzłów chłonnych, jednak możliwość wystąpienia opisanych wcześniej powikłań związanych z tym zabiegiem, oraz brak przekonania o terapeutycznej zasadności jego wykonywania u pacjentek, u których węzły chłonne pachowe nie zawierają przerzutów nowotworowych, zaowocowały poszukiwaniami alternatywnych do tego zabiegu rozwiązań.

Jednym z najbardziej uciążliwych i groźnych w skutkach powikłań limfadenektomii pachowej jest obrzęk limfatyczny ramienia. Ponieważ stwierdzono, że stopień ciężkości obrzęku limfatycznego jest wprost proporcjonalny do ilości usuwanych węzłów chłonnych podjęto próby ograniczenia liczby ich usuwania. Rosen i wsp. ⁹¹ dokonali analizy preparatów histologicznych uzyskanych od 1228

pacjentek, u których wykonano limfadenektomię pachową. U 429 pacjentek stwierdzono obecność przerzutów komórek nowotworowych w węzłach chłonnych pachowych. Izolowane przerzuty do węzłów chłonnych, zlokalizowanych w II piętrze, z pominięciem piętra I stwierdzono jedynie u 2% przypadków, natomiast w piętrze III u 0,2% przypadków. Podobne rezultaty uzyskał Veronesi i wsp. ⁹² po przeanalizowaniu 539 preparatów histologicznych węzłów chłonnych pachowych, uzyskanych od pacjentek z rakiem piersi z potwierdzonymi przerzutami do tych węzłów. To niewielkie ryzyko występowania tak zwanych „skaczących” przerzutów do węzłów chłonnych położonych w wyższych poziomach dołu pachowego zachęciło badaczy do podjęcia prób usuwania jedynie kilku węzłów chłonnych piętra I. W założeniach ta selektywna limfadenektomia miałaby być reprezentatywnym odzwierciedleniem stanu pozostałych węzłów chłonnych pachowych. Wyniki tych prób nie przyniosły jednak zadowalających rezultatów. Jakkolwiek Forrest ⁹³ oraz Steel ⁹⁴ nie stwierdzili istotnych różnic w informacji na temat obecności przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych uzyskiwanej na drodze selektywnego ich usuwania w porównaniu do klasycznej limfadenektomii pachowej, to inni badacze już taką różnicę zaobserwowali. Według, na przykład Kissin'a i wsp. ⁹⁵, odsetek niepowodzeń w prawidłowym ustaleniu statusu węzłów chłonnych pachowych, podczas wykonywania selektywnego ich usuwania, wyniósł 24%. Pośrednio odpowiedź będącą wyjaśnieniem tych rozbieżnych wyników badań dostarczyli badacze z Duńskiej Grupy Raka Piersi ⁹⁶. Celem ich badania, przeprowadzonego na grupie 7145 pacjentek z rakiem piersi, była ocena ryzyka nawrotów raka w obrębie dołu pachowego po selektywnej limfadenektomii. Stwierdzili, że wraz ze wzrostem liczby usuniętych węzłów chłonnych pachowych podczas selektywnej limfadenektomii, spada ryzyko nawrotu w obrębie dołu pachowego, przy czym

zależność ta znika po przekroczeniu liczby 10 węzłów chłonnych. Stąd autorzy badania uznali, że 10 usuniętych węzłów chłonnych pachowych jest minimalną liczbą, dla prawidłowej oceny stanu ich zajęcia przerzutami nowotworowymi. Liczba ta pozwala również zapewnić optymalną kontrolę miejscową procesu nowotworowego. Przyjmując jednak taką liczbę węzłów chłonnych za niezbędną, granica pomiędzy selektywną limfadenektomią, a pełną limfadenektomią pachową praktycznie przestaje istnieć.

Kolejnym kierunkiem badań, mających na celu uniknięcie usuwania węzłów chłonnych pachowych, w przypadkach, w których nie zawierają one przerzutów, były próby nieinwazyjnych metod oceny tych węzłów. W tym celu postanowiono wykorzystać inne, znane czynniki prognostyczne w raku piersi. Chadha i wsp.⁹⁷ stwierdzili, że połączenie danych na temat wielkości guza oraz obecności zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych pozwala na przewidywanie obecności przerzutów w węzłach chłonnych. W przypadkach guzów do 1 cm, bez zajęcia przestrzeni limfatycznych przez komórki nowotworowe odsetek przerzutów do węzłów chłonnych wyniósł 9%, podczas, gdy w przypadkach, gdzie guz miał średnicę pomiędzy 1 a 2 cm i stwierdzano zajęcie przestrzeni limfatycznych, ryzyko obecności przerzutów wzrastało do 68%. Ravdin i wsp.⁹⁸ próbowali wykazać, że zestawienie wielkości guza oraz takich czynników prognostycznych jak: wiek pacjentki, wartości odsetkowe fazy S, stan receptorów steroidowych oraz ploidalność DNA, pozwolą z dużym prawdopodobieństwem określić stan zajęcia pachowych węzłów chłonnych. W żadnym z tych badań nie udało się jednak uzyskać wartości predykcyjnej zbliżonej do 95%.

Największe nadzieje na możliwość nieinwazyjnej diagnostyki węzłów chłonnych wiąże się z technikami obrazowymi, takimi jak ultrasonografia, tomografia

komputerowa (CT), oraz rezonans nukleomagnetyczny (NMR). Ocena węzłów chłonnych w przypadku większości tych metod radiologicznych oparta jest na ich wyglądzie morfologicznym. Stąd, aby podejrzewać obecność przerzutów w węzłach chłonnych, konieczne jest ich powiększenie przez naciek nowotworowy. Za wartość graniczną zdolności rozdzielczej wymienionych metod diagnostycznych przyjmuje się 1 cm. Jednak w początkowym etapie zajmowania układu chłonnego przez komórki nowotworowe nie dochodzi do widocznych zmian w wymiarach węzłów chłonnych. Wprowadzenie środków kontrastujących dla rezonansu nukleomagnetycznego, czy spiralnych skanerów w tomografii komputerowej znacząco poprawiło czułość tych metod. Podobnie jak wzbogacenie ultrasonografii o technikę kolorowego Dopplera, która umożliwia uwidocznienie hiperwaskularyzacji w obrębie węzła chłonnego, co niejednokrotnie pozwala na określenie przyczyny jej powstania. Tak się na przykład dzieje, gdy stwierdza się naczynia krwionośne wnikające do węzła chłonnego od strony jego torebki, co jest charakterystyczne dla obecności przerzutów nowotworowych pochodzących z guzów litych ^{99, 100}. Metody wizualizacyjne często zawodzą jednak w przypadkach przerzutów nowotworowych niewielkich rozmiarów do węzłów chłonnych. Wówczas przerzuty te nie wpływają w sposób znaczący na morfologię węzła chłonnego, jednocześnie determinując w istotny sposób stopień zaawansowania choroby. Van Rijk i wsp. ¹⁰¹ badając znaczenie ultrasonografii w ocenie węzłów chłonnych pachowych stwierdzili, że tą metodą możliwe było ustalenie właściwego rozpoznania przedoperacyjnego jedynie w 21% przypadków. Co więcej, powiększenie węzłów chłonnych nie stanowi cechy charakterystycznej jedynie dla procesu nowotworowego. Pojawia się ono również w stanach zapalnych, oraz jako reakcja miejscowa, na przykład, na wcześniej wykonana tumorektomię. Ograniczona czułość i specyficzność opisanych technik obrazowych w ocenie

pachowych węzłów chłonnych powoduje, że stanowią one jedynie cenne uzupełnienie diagnostyki przedoperacyjnej.

Wielkość węzła chłonnego nie stanowi natomiast ograniczenia w jego ocenie technikami medycyny nuklearnej. Nawet przerzut rozmiarów główki od szpilki, który nie wpływa na wygląd morfologiczny węzła chłonnego może być wykryty, jeżeli tylko jest wystarczająco radioaktywny. Aktualnie medycyna nuklearna reprezentuje dwa podejścia w wykrywaniu przerzutów nowotworowych. Pierwsze wykorzystuje wybitnie specyficzne wiązanie pomiędzy pewnymi przeciwciałami, a określonymi rodzajami komórek nowotworowych. W przypadku raka piersi są to monoklonalne przeciwciała przeciwko polimorficznemu, nabłonkowemu białku mucynowemu, takie jak HMFG 1, HMFG 2, SM3 ¹⁰². Pionierskie badania w tym zakresie prowadzi od kilkunastu lat zespół ze Szpitala Św. Bartłomieja w Londynie ¹⁰³. Dotychczas uzyskane przez ten zespół wyniki charakteryzują się wysoką specyficzością w ocenie pachowych węzłów chłonnych, wynoszącą 93%. Jednak czułość tej metody wyniosła jak dotąd jedynie 61%.

Alternatywne podejście medycyny nuklearnej wykorzystuje właściwości komórek nowotworowych do zwiększonej aktywności glikolitycznej. Pozytonowa emisyjna tomografia (PET) jest metodą, która pozwala obrazować tą zwiększoną biochemiczną i fizjologiczną aktywność komórek nowotworowych w korelacji do obrazu anatomicznego. Wysoką jej czułość w ocenie węzłów chłonnych pachowych potwierdziły niektóre pilotażowe badania ¹⁰⁴. Przykładem jest badanie przeprowadzone w Instytucie Onkologii w Mediolanie, gdzie udało się prawidłowo zdiagnozować stan pachowych węzłów chłonnych przy pomocy PET u 94,4% pacjentek z rakiem piersi ¹⁰⁵. Jednak w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych czułość tej techniki wyniosła jedynie

61%¹⁰⁶. Co więcej, analiza wyników wykazała, że w przypadku przerzutów do pojedynczego węzła chłonnego czułość pozytonowej emisyjnej tomografii, ocenianej przez 3 niezależnych specjalistów nie przekroczyła 46%. Ten znaczący spadek skuteczności tej metody w przypadku przerzutów o średnicy poniżej 5 mm najprawdopodobniej wynika z ograniczonej rozdzielczości stosowanych skanerów PET. Jednak Wahl we wnioskach tego opracowania podkreśla, że zostało ono przeprowadzone z wykorzystaniem najnowocześniejszych, aktualnie dostępnych urządzeń. Należy zaznaczyć również, że stosowana u chorych na raka piersi substancja znakująca, F18 deoxyglukoza (FDG), nie jest związkiem łączącym się specyficznym z komórkami nowotworowymi. Wszystkie stany, w których występuje podwyższona aktywność glikolityczna, w tym zapalenie czy ziarninowanie, aktywny metabolizm, mogą powodować wzrost odsetka wyników fałszywie dodatnich¹⁰².

PET jest metodą, której możliwości diagnostyczne są poznane jedynie w niewielkim stopniu. W Stanach Zjednoczonych aktualnie refundowanym przez CMS (Center for Medicare and Medicaid Services) wskazaniem do wykonania badania PET u pacjentek z rakiem piersi jest uzasadnione innymi metodami diagnostycznymi podejrzenie wznowy nowotworu, oraz różnicowanie pomiędzy wznową, a patologią innego pochodzenia w obrębie splotu ramiennego¹⁰⁷. Niestłabnące wysiłki badaczy w odkrywaniu nowych zastosowań dla technik medycyny nuklearnej pozwalają przypuszczać, że zostaną opracowane nowe algorytmy diagnostyczne poprawiające możliwości oceny węzłów chłonnych. Nie zapominając, co podkreśla Wahl¹⁰⁶, o stale dokonującym się postępie technologicznym w zakresie opisanych technik medycyny nuklearnej, to aktualnie żadna z tych metod, w tym PET, nie może zastąpić limfadenektomii pachowej i badania histopatologicznego w ocenie pachowych węzłów chłonnych.

1.7. Aktualne miejsce i rola oznaczania węzła wartowniczego w raku piersi.

W trakcie panelu z udziałem ekspertów na temat roli oznaczania węzła wartowniczego w raku piersi, który odbył się w kwietniu 2001 roku w Filadelfii (Pensylwania, USA), zwrócono uwagę na fakt, że chirurgia była „świadkiem” niewielu procedur, które tak szybko zostałyby wprowadzone do praktyki klinicznej ¹⁰⁸. Doszło do tego zanim węzeł wartowniczy został ujęty w klasyfikacji stopnia zaawansowania raka piersi (klasyfikacja TNM), oraz pomimo braku przeprowadzonych, randomizowanych badań, które zazwyczaj są warunkiem koniecznym uznania danej metody chirurgicznej za przydatną i bezpieczną. Rosnąca liczba publikacji dotyczących badań nad znaczeniem identyfikacji węzła wartowniczego w raku piersi wynika z coraz powszechniejszych prób wprowadzania tej metody do praktyki klinicznej. Oznacza to, że w przypadkach, w których nie stwierdza się przerzutów do węzła wartowniczego odstępuje się od dalszej, tradycyjnej limfadenektomii pachowej. W takiej sytuacji brak jest pełnych danych umożliwiających zastosowanie klasyfikacji według systemu TNM. VI edycja Cancer Staging Manual AJCC (American Joint Committee on Cancer) wydana w 2002 roku uwzględnia ten problem wprowadzając odpowiednie modyfikacje do klasyfikacji TNM ¹⁰⁹. W przypadkach, w których ocena węzłów chłonnych pachowych opiera się wyłącznie o badanie usuniętego węzła wartowniczego wprowadzono dodatkowe określenie dla cechy N - „sn” od angielskiego określenia „sentinel node”. Ponadto ograniczenie badania histopatologicznego do jednego, ewentualnie kilku węzłów chłonnych pozwoliło na zastosowanie precyzyjnych technik

immunohistochemicznych oraz technik biologii molekularnej. Umożliwiają one wykrycie bardzo niewielkich ognisk przerzutów nowotworowych w obrębie węzła chłonnego. Fakt ten również spowodował istotne zmiany w określaniu cechy N ¹¹⁰. Zmodyfikowaną klasyfikacją stopnia zaawansowania wg systemu TNM dla raka piersi przedstawiono w aneksie.

Z ustaleń konferencji z St. Gallen, (marzec 2005r.) wynika, że metoda ta może być uznana za standardowe postępowanie w ustalaniu stopnia zaawansowania choroby u pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi poniżej 3 cm średnicy, oraz z klinicznie wolnymi od przerzutów jednoimiennymi węzłami chłonnymi pachowymi ⁹⁰. Z drugiej strony, co podkreśla Emiel Rutgers ¹¹¹, koordynator badań klinicznych dotyczących węzła wartowniczego w raku piersi z ramienia EORTC, metoda ta nadal nie jest wystandaryzowana i istnieje wiele niejasności odnośnie jej stosowania. Dotyczą one zarówno wskazań, jak to ma miejsce w przypadkach terapii neoadjuwantowej, wielogniskowego wzrostu nowotworu, guzów powyżej 5 cm średnicy, czy zmian o charakterze wewnątrzprzewodowych raków (DCIS), jak i dalszego postępowania w przypadku stwierdzenia przerzutów, czy mikroprzerzutów w węzle wartowniczym. Istotne wątpliwości pojawiają się również odnośnie stosowanej techniki identyfikacji węzła wartowniczego. Nadal otwartym pozostaje zagadnienie, która technika: barwnikowa, izotopowa czy jedynie kombinacja ich obu jest najskuteczniejsza, oraz które miejsce w obrębie piersi jest najbardziej optymalne dla podania znaczników: wokół guza, wokół otoczki, podskórnice, czy śródmiąższowo. Znaczące różnice kryją się również pod hasłami „technika barwnikowa” czy „technika izotopowa”. W tym pierwszym przypadku stosowane są związki o różnej budowie chemicznej i różnym powinowactwie wiązania do albumin. W pracach opisujących badania, w których wykorzystywana jest ta technika zwraca również uwagę szeroki

zakres objętości stosowanego barwnika. W podobnym stopniu uwagi te dotyczą drugiej techniki, izotopowej. W tym przypadku dochodzą różnice w stosowanej aktywności promieniotwórczej pierwiastków, czasu, jaki upływa od podania znacznika do operacji, czy rutynowego stosowania przedoperacyjnej limfoscyntygrafii. Stąd ośrodki, które wprowadzają oznaczanie węzła wartowniczego do praktyki klinicznej uzyskują zróżnicowane efekty, które wynikają przede wszystkim z zastosowanych technik. Znakomita większość dotąd przeprowadzonych badań na ten temat koncentrowała się na udokumentowaniu biologicznej wiarygodności koncepcji węzła wartowniczego w raku piersi. Osiągnięcie tego zamierzenia stało się możliwe poprzez rozpoczęcie wieloośrodkowych badań klinicznych, pozwalających na zebranie odpowiednio dużej liczby pacjentów. Badania te, ze względu na większą ilość ośrodków biorących w nich udział, nie były jak dotąd przeprowadzane z zastosowaniem ściśle określonej techniki znakowania układu chłonnego gruczołu piersiowego.

2. Założenia i cel pracy.

Badania dotyczące oznaczania węzła wartowniczego w raku piersi, zwłaszcza te przeprowadzone na dużych grupach chorych, charakteryzują się niejednorodną techniką znakowania układu chłonnego. Przeprowadzenie badania w sposób prospektywny, według ściśle przestrzeganego protokołu znakowania układu chłonnego mogłoby pomóc w uzyskaniu informacji na temat jego skuteczności w identyfikacji węzła wartowniczego w raku piersi. Dlatego też, zdecydowano o przeprowadzeniu badania, w którym zastosowano podwójną technikę znakowania układu chłonnego: barwnikową i izotopową, z podaniem znaczników podskórnie, wokół otoczki brodawki sutkowej, uzupełnioną o przedoperacyjne badanie scyntygraficzne układu chłonnego piersi.

Głównym celem pracy jest ocena skuteczności zastosowania połączonych technik, tj. barwnikowej i izotopowej, z podaniem znaczników podskórnie, wokół otoczki brodawki sutkowej, w identyfikacji węzła chłonnego wartowniczego w raku piersi.

Ponadto, dodatkowym celem poznawczym pracy jest próba określenia wpływu na powodzenie identyfikacji węzła wartowniczego opisanymi technikami takich czynników klinicznych i histopatologicznych jak: wiek pacjentek, sposób uzyskania materiału do przedoperacyjnego badania histopatologicznego, lokalizacja guza, wielkość guza, obecność innych ognisk nowotworowych w piersi, stopień zróżnicowania histologicznego guza, stan receptorów estrogenowych i progesteronowych, ekspresja HER2/neu, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych.

3. Materiał i metody.

3.1. Materiał kliniczny.

80 kobiet w wieku 33-79 lat (średnia wieku: 53,9 lat) z inwazyjnym rakiem piersi, diagnozowanych i leczonych w Klinice Ginekologii, Położnictwa i Onkologii CM UJ w latach 2001- 2005 stanowiło grupę będącą podmiotem badania [Tabela 1]. Do udziału w badaniu kwalifikowano chore z pierwotnym rakiem piersi, którego średnica nie przekraczała 5 cm (T1- T2), oraz z klinicznie wolnymi od przerzutów nowotworowych węzłami chłonnymi pachowymi. Planowanym leczeniem pierwotnym u tych chorych był zabieg operacyjny.

Zmiany przedinwazyjne, więcej niż jedno ognisko nowotworowe, zlokalizowane w różnych kwadrantach piersi (wzrost multicentryczny), zmiana pierwotna większa niż 5 cm, podejrzenie obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych postawione na podstawie badania klinicznego, oraz planowane leczenie neoadjuwantowe stanowiły przeciwwskazanie do udziału w badaniu. Ciąża, okres laktacji, choroba nowotworowa w innej lokalizacji narządowej, lub też stan po leczeniu nowotworu w innej lokalizacji narządowej również były przeciwwskazaniem do udziału w badaniu.

Tabela 1. Rozkład procentowy pacjentek w zależności od wieku.

Wiek (lata)	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
≤ 45	21	26,25	26,25
45-55	23	28,75	55,00
55-65	23	28,75	83,75
>65	13	16,25	100,00

Przedoperacyjne określenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej ustalono na podstawie badania klinicznego piersi oraz badań obrazowych. Ocena zajęcia przerzutami nowotworowymi węzłów chłonnych pachowych, na podstawie, której dokonywano kwalifikacji do oznaczania węzła wartowniczego, oparta była wyłącznie o badanie kliniczne.

Rozpoznanie inwazyjnego nowotworu piersi ustalone zostało przed zabiegiem operacyjnym na podstawie badania histopatologicznego materiału tkankowego uzyskanego na drodze otwartej biopsji chirurgicznej w 21 przypadkach, lub przezskórnej biopsji gruboigłowej w 59 przypadkach [**Tabela 2**]. Otwarta biopsja chirurgiczna miała charakter biopsji ekscyzyjnej, to znaczy usuwano guz nowotworowy, możliwie w granicach tkanek zdrowych. Wszystkie badania histopatologiczne i oznaczenia immunohistochemiczne wykonano w Katedrze Patomorfologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego*.

* Kierownik Katedry: Prof. dr hab. med. Jerzy Stachura

Tabela 2. Sposób uzyskiwania materiału do badania histologicznego.

Sposób uzyskiwania materiału do badania histologicznego	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
Biopsja otwarta	21	26,25	26,25
Biopsja gruboigłowa	59	73,75	100,00

Po przeprowadzeniu diagnostyki przedoperacyjnej, zakończonej potwierdzeniem histopatologicznym rozpoznania nowotworu złośliwego piersi, będącego podstawą do zakwalifikowania chorej do udziału w badaniu, każdą pacjentkę szczegółowo poinformowano o planowanej procedurze poszukiwania węzła wartowniczego. Ostatecznym warunkiem włączenia chorej do badania była jej pisemna zgoda w historii choroby. Udział w badaniu nie wpływał na zmianę sposobu postępowania terapeutycznego u tych chorych.

Chore do leczenia operacyjnego kwalifikowano według aktualnych standardów leczenia raka piersi. Leczenie oszczędzające zaproponowano chorym, u których lokalizacja i wielkość guza stwarzały anatomiczne warunki przeprowadzenia takiego zabiegu, oraz brak było przeciwwskazań do następnej radioterapii. Zabieg taki polegał na usunięciu kwadrantu piersi wraz z guzem oraz jednoimiennymi węzłami chłonnymi pachowymi. U tych pacjentek, u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego lub, które nie wyraziły zgody na takie leczenie wykonano zabieg radykalnej amputacji piersi według modyfikacji Madden'a. Decyzja o rodzaju przeprowadzanego zabiegu operacyjnego - mastektomii, czy leczenia oszczędzającego - pozostawała bez wpływu na możliwość udziału w badaniu.

3.2. Metoda oznaczania węzła wartowniczego i technika jego usuwania.

Znakowanie układu chłonnego przeprowadzano przy pomocy dwóch technik, tj. barwnikowej i izotopowej, a sama procedura oznaczania węzła wartowniczego składała się z dwóch etapów. Etap pierwszy, przedoperacyjny, polegał na podaniu znacznika radioaktywnego podskórnice, na granicy otoczki i skóry, w kwadrancie piersi, gdzie zlokalizowana była zmiana pierwotna. Następnie wykonywane było badanie scyntygraficzne węzłów chłonnych. Etap drugi, śródoperacyjny, polegał na podaniu znacznika barwnego w miejscu uprzednio podanego znacznika radioaktywnego, a następnie poszukiwaniu węzła chłonnego, który charakteryzowałby się niebieskim zabarwieniem i/lub wykazywał radioaktywność.

Etap pierwszy rozpoczynał się od 4 do 6 godzin przed zabiegiem operacyjnym w Pracowni Medycyny Nuklearnej Katedry i Kliniki Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego*, gdzie podawano pacjentce znacznik radioaktywny, w jednorazowej iniekcji podskórnej. Jako znacznik stosowano roztwór koloidowy ludzkiej albuminy (Nanocoll firmy Amersham Health S.r.l.), znakowany ^{99m}Tc o aktywności 50 MBq rozpuszczony w 2 ml soli fizjologicznej. Co najmniej 95% cząstek koloidowych zawartych w roztworze posiadało średnicę mniejszą od 80 nm. Następnie po 2 godzinach od podania znacznika wykonywano statyczne badanie scyntygraficzne węzłów chłonnych przy pomocy dwugłowicowej, szerokopasmowej gamma-kamery, wyposażonej w kolimatory wysokiej rozdzielczości (E.CAM 180, Siemens Erlangen). Badanie wykonywano w 2 projekcjach: przednio-tylnej, oraz

* Kierownik Katedry: Prof. dr hab. med. Bohdan Huszno, Kierownik Pracowni: Dr hab. n. med. Alicja Hubalewska

bocznej. W obu przypadkach pacjentka leżała na wznak z rękami założonymi pod głowę. Czas trwania badania wynosił od 15 do 30 minut, a jego wynik przedstawiany był w postaci kolorowego wydruku komputerowego, z zaznaczonym miejscem podania znacznika oraz ewentualnych kierunków i miejsc spływu chłonki. Przygotowywanie znaczników radioaktywnych, ich podawanie, oraz przeprowadzanie wszystkich badań scyntygraficznych odbywało się Pracowni Medycyny Nuklearnej Katedry i Kliniki Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, która posiada uprawnienia II i III klasy do pracy z źródłami promieniotwórczymi.

Etap drugi, przeprowadzany już w warunkach sali operacyjnej, rozpoczął się po przygotowaniu pola operacyjnego i znieczuleniu pacjentki. W pierwszej kolejności podawano znacznik barwny (Patent Blau V[®] firmy Guerbet GmbH) w ilości 2-5 ml, w identyczny sposób jak znacznik radioaktywny. Następnie przy pomocy ręcznej sondy do detekcji promieniowania gamma (Navigator GPS; USSC) przeszukiwano okolicę nad skórą oznakowanej piersi oraz okolicę przynależnego dołu pachowego, wspomagając się przy tym wynikiem badania scyntygraficznego. Aktywność promieniotwórcza sygnalizowana była przez detektor przy pomocy dźwięku oraz jako skala zliczeń na sekundę na ciekłokrystalicznym wyświetlaczu. Miejsca o największej aktywności poza ogniskiem podania, czyli miejsca potencjalnej lokalizacji węzła wartowniczego (z ang. „hot spot”), oznaczano przy pomocy flamastra.

Po około 8-10 minutach od podania znacznika barwnego przystępowano do zabiegu operacyjnego. Rozpoczynano go od poszukiwania, wyizolowania i usunięcia węzła wartowniczego. Zazwyczaj dokonywano tego przez niewielkie, 2-4 cm, cięcie skórne w miejscu uprzednio zaznaczonym flamastrzem jako „hot spot”, starając się, aby linia tego nacięcia zbieżna była z planowaną linią cięcia do limfadenektomii pachowej w przypadku zabiegów oszczędzających, lub tak, aby służyła jako

przedłużenie linii cięć w przypadku radykalnej amputacji. Za wartowniczy uznawano węzeł chłonny charakteryzujący się największą aktywnością promieniotwórczą, lub niebiesko-sinym zabarwieniem, lub wykazujący obie te cechy jednocześnie. Usunięty węzeł chłonny opisywano jako wartowniczy, celem późniejszego przesłania go do badania histologicznego.

Stwierdzenie wybarwienia jedynie naczyń chłonnych dochodzących do węzła chłonnego nie stanowiło podstawy do uznania go za wartowniczy w metodzie barwnikowej.

Po usunięciu węzła chłonnego wartowniczego mierzono ponownie jego aktywność *ex vivo*. Następnie przeprowadzano kontrolę okolicy, gdzie zlokalizowany był węzeł wartowniczy celem stwierdzenia obecności dodatkowych węzłów chłonnych wykazujących aktywność promieniotwórczą lub sino-niebieskie zabarwienie. Za kolejne węzły wartownicze uznawano te, które charakteryzowały się aktywnością promieniotwórczą stanowiącą, co najmniej 10% aktywności pierwszego usuniętego węzła chłonnego, lub były zabarwione na sino-niebieski kolor. Węzły te, podobnie jak pierwszy, odpowiednio opisywano oznaczając je numerami w kolejności ich usuwania, i przesyłano do badania histologicznego.

Po usunięciu węzła (węzłów) wartowniczego, oznakowaniu go jako osobnego preparatu do badania histopatologicznego, w każdym przypadku usuwano pozostałe węzły chłonne pachowe po tej stronie. Obligatoryjnie usuwano dwa poziomy węzłów chłonnych pachowych zgodnie z podziałem przyjętym przez Berg'a ³⁹ (Aneks – anatomia układu chłonnego dołu pachowego), jednak w przypadku, gdy ocena śródoperacyjna dokonana przez operatora, nasuwała podejrzenie obecności w nich przerzutów nowotworowych, poszerzano zabieg o poziom trzeci. Przebieg pooperacyjny prowadzony był w sposób typowy po tego rodzaju zabiegach

operacyjnych. Chore te były następnie kwalifikowane do leczenia uzupełniającego według aktualnie obowiązujących standardów.

3.3. Diagnostyka histopatologiczna węzłów chłonnych.

Usunięty węzeł (węzły) wartowniczy badano na obecność przerzutów w klasycznym barwieniu hematoksyliną i eozyną. W przypadku stwierdzenia braku przerzutów tą metodą wykonywano badanie immunohistochemiczne, które miało na celu stwierdzenie obecności w węźle chłonnym wartowniczym komórek wykazujących pozytywną reakcję na cytokeratynę. Badanie takie umożliwiło stwierdzenie obecności nawet pojedynczych komórek nowotworowych w węźle chłonnym. Jako mikroprzerzuty kwalifikowano zmiany o średnicy pomiędzy 0,2 mm a 2 mm. Węzły te oznaczano jako N1(mi), i traktowano w ostatecznej analizie wyników jako zawierające przerzuty. Przerzuty o średnicy poniżej 0,2 mm kwalifikowano jako izolowane komórki nowotworowe. Węzły te oznaczano jako N0 i w analizie wyników traktowano je jako wolne od przerzutów.

Pozostałe usunięte węzły chłonne pachowe badano na obecność przerzutów w klasycznym barwieniu hematoksyliną i eozyną. Wszystkie badania histopatologiczne i oznaczenia immunohistochemiczne wykonywane zostały w Katedrze Patomorfologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego*.

* Kierownik Katedry: Prof. dr hab. med. Jerzy Stachura

3.4. Analiza statystyczna.

Uzyskane wyniki badania zostały opracowane statystycznie przy pomocy programu *System SAS*.

Zależności pomiędzy klinicznymi oraz histopatologicznymi zmiennymi opisującymi badaną grupę, a wynikami poszczególnych technik identyfikacji węzła wartowniczego zostały zbadane przy wykorzystaniu testu χ^2 . Wpływ wieku pacjentek na skuteczność poszczególnych technik identyfikacji węzła wartowniczego został określony przy pomocy testu t - Studenta dla zmiennych niepowiązanych. We wszystkich tych przypadkach, w których test χ^2 nie mógł być zastosowany z uwagi na małe liczebności w tabeli kontyngencji, weryfikacji hipotez dokonano przy pomocy dwustronnego dokładnego testu Fishera.

Dla oceny skuteczności techniki barwnikowej i izotopowej w identyfikacji węzła wartowniczego, oraz określeniu jego wartości predykcyjnej dla obecności przerzutów nowotworowych w pachowych węzłach chłonnych obliczono czułość, specyficzność, pozytywną i negatywną wartość predykcyjną oraz odsetek wyników fałszywie ujemnych dla metody badawczej według poniższych wzorów:

$$\text{CZUŁOŚĆ} = \text{PD}/(\text{PD}+\text{FU}) \times 100\%$$

$$\text{SPECYFICZNOŚĆ} = \text{PU}/(\text{PU}+\text{FD}) \times 100\%$$

$$\text{POZYTYWNA (DODATNIA) WARTOŚĆ PREDYKCYJNA} = \text{PD}/(\text{PD}+\text{FD}) \times 100\%$$

$$\text{NEGATYWNA (UJEMNA) WARTOŚĆ PREDYKCYJNA} = \text{PU}/(\text{PU}+\text{FU}) \times 100\%$$

$$\text{ODSETEK WYNIKÓW FAŁSZYWIE UJEMNYCH} = \text{FU}/(\text{PD}+\text{FU}) \times 100\%$$

PD- wyniki prawdziwie dodatnie; FU- wyniki fałszywie ujemne; FD- wyniki fałszywie dodatnie; PU- wyniki prawdziwie ujemne

4. Wyniki.

W każdym przypadku zmiana pierwotna nie przekraczała w swoim największym wymiarze 5 cm, a tym samym spełniała kryteria włączenia do badania. Na podstawie wyników ostatecznego badania histopatologicznego stwierdzono, że u 44 (55%) pacjentek średnica zmiany pierwotnej nie przekraczała 2 cm (T1 wg zmodyfikowanej klasyfikacji TNM). U 24 (30%) pacjentek guz pierwotny przekraczał w swoim największym wymiarze 2 cm (T2 wg klasyfikacji TNM). W pozostałych 12 (15%) przypadkach nie ustalono dokładnego wymiaru guza, gdyż uniemożliwiło to pofragmentowanie materiału uzyskanego na drodze chirurgicznej biopsji otwartej [Tabela 3].

Tabela 3. Rozkład procentowy wielkości zmiany pierwotnej.

Średnica zmiany pierwotnej (mm)	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
≤10	9	11,25	11,25
11-20	35	43,75	55,00
21-30	20	25,00	80,00
>30	4	5,00	85,00
Brak oceny	12	15,0	100,00

W badanej grupie 80 pacjentek zmiana pierwotna zlokalizowana była w 41 (51,3%) przypadkach w piersi prawej, w 39 (48,7%) przypadkach w piersi lewej [Tabela 4].

Tabela 4. Lokalizacja guza pierwotnego.

Strona	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
Pierś prawa	41	51,25	51,25
Pierś lewa	39	48,75	100,00

Najczęstszym umiejscowieniem zmiany pierwotnej był górny, zewnętrzny kwadrant piersi - 43,7%, pogranicze kwadrantów górnych i zewnętrznych - po 12,5%, kwadrant dolny zewnętrzny - 8,7%, pogranicze kwadrantów dolnych - 6,3%. Najrzadziej guz pierwotny zlokalizowany był w kwadrancie górnym wewnętrznym - 3,7%, oraz na pograniczu kwadrantów wewnętrznych piersi - również 3,7%. Centralnie, zabrodawkowo zlokalizowanych było 6,3% zmian [Tabela 5].

Tabela 5. Lokalizacja guza pierwotnego w poszczególnych kwadrantach piersi.

Lokalizacja	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
G/Z	35	43,75	43,75
G/G	10	12,50	56,25
D/Z	7	8,75	65,00
W/W	3	3,75	68,75
D/W	2	2,50	71,25
Z/Z	10	12,50	83,75
G/W	3	3,75	87,50
D/D	5	6,25	93,75
Centralna	5	6,25	100,00

G/Z: kwadrant górny, zewnętrzny; G/G: granica kwadrantów górnych; D/Z: kwadrant dolny, zewnętrzny; W/W: granica kwadrantów wewnętrznych; D/W: kwadrant dolny, wewnętrzny; Z/Z: granica kwadrantów zewnętrznych; G/W: kwadrant górny, wewnętrzny; D/D: granica kwadrantów dolnych; Centralna: lokalizacja zabrodawkowa

Ponieważ jednym z warunków włączenia do badania było ograniczenie występowania ognisk nowotworowych do jednego kwadrantu piersi, materiał badawczy poddano również analizie w tym kierunku. Występowanie zmiany jednoogniskowej stwierdzono w 68 przypadkach, co stanowi 85% badanej grupy. W 12 (15%) przypadkach badanie histopatologiczne wykazało obecność więcej niż jednego ogniska nowotworowego w obrębie tego samego kwadrantu piersi - wzrost multifokalny guza [**Tabela 6**].

Tabela 6. Rozkład zmian jednoogniskowych i multifokalnych w badanej grupie pacjentek.

Wzrost nowotworu	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
Jednoogniskowy	68	85,00	85,00
Multifokalny	12	15,00	100,00

Charakterystyka morfologiczna zmiany pierwotnej wykazała, że najczęstszym typem histologicznym był rak przewodowy, który stwierdzono w 62 (77,5%) przypadkach. Drugim w kolejności był typ zrazikowy guza, który zdiagnozowano w 9 (11,3%) przypadkach. W 3 przypadkach stwierdzono mieszane, przewodowo - zrazikowe utkanie nowotworu. Pozostałe typy histologiczne, takie jak: rak brodawkowy, sitowaty, rdzeniasty, cewkowy występowały w pojedynczych przypadkach [**Tabela 7**].

Tabela 7. Postać histologiczna raka piersi w badanej grupie pacjentek.

Postać histologiczna	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
Przewodowy	62	77,5	77,5
Zrazikowy	9	11,25	85,00
Brodawkowaty	1	1,25	90,00
Przewodowy/zrazikowy	3	3,75	93,75
Sitowaty	1	1,25	95,00
Przewodowy/sitowaty	2	2,50	97,50
Rdzeniasty	1	1,25	98,75
Cewkowaty/sitowaty	1	1,25	100,00

Stopień zróżnicowania histologicznego, według klasyfikacji Blooma - Richardsona, oceniono u 60 chorych. Stwierdzono w 11 przypadkach nowotwór o wysokim stopniu zróżnicowania (I), w 28 przypadkach o pośrednim stopniu zróżnicowania (II), oraz w 21 przypadkach o niskim stopniu zróżnicowania [Tabela 8].

Tabela 8. Stopień zróżnicowania histologicznego guza pierwotnego.

Stopień zróżnicowania	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
I	11	18,33	18,33
II	28	46,67	65,00
III	21	35,00	100,00

Zajęcie limfatycznych przestrzeni naczyniowych przez komórki nowotworowe stwierdzono w 14 przypadkach, co stanowi 17,50 % badanej grupy chorych [Tabela 9].

Tabela 9. Zajęcia limfatycznych przestrzeni naczyniowych przez komórki nowotworowe.

Obecność komórek nowotworowych w limfatycznych przestrzeniach naczyniowych	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
Tak	14	17,50	17,50
Nie	66	82,50	100,00

Analiza badań immunohistochemicznych guza pierwotnego wykazała, że w 63,7% przypadków komórki guza wykazywały dodatni odczyn dla receptorów estrogenowych. W takim samym odsetku przypadków stwierdzono dodatni odczyn w kierunku obecności receptorów progesteronowych [Tabela 10 i 11].

Tabela 10. Obecność receptorów estrogenowych (ER) w komórkach nowotworowych guza pierwotnego

ER	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
Obecne	51	63,75	63,75
Brak	29	36,25	100,00

Tabela 11. Obecność receptorów progesteronowych (PR) w komórkach nowotworowych guza pierwotnego.

PR	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
Obecne	51	63,75	63,75
Brak	29	36,25	100,00

Badanie ekspresji białka HER2/neu oznaczane immunohistochemicznie wykazało, że nadekspresja oznaczana jako 3+ pojawiła się u 15 (18,7%) pacjentek. Ekspresja oznaczana na 2+ pojawiła się u 23 (28,7%) pacjentek, a słaba ekspresja białka HER2/neu określona jako 1+, lub całkowity brak ekspresji dotyczył odpowiednio 23 (28,7%) i 13 (16,3%) pacjentek. W 6 przypadkach nie oznaczono ekspresji białka HER2/neu [Tabela 12].

Tabela 12. Ekspresja białka Her2/neu w komórkach nowotworowych guza pierwotnego.

Stopień ekspresji HER2/neu	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
0	13	16,25	16,25
1	23	28,75	45,00
2	23	28,75	73,75
3	15	18,75	92,50
Nie oznaczono	6	7,50	100,00

4.1. Wyniki identyfikacji węzła wartowniczego

Wśród 80 pacjentek włączonych do badania śródoperacyjna identyfikacja węzła wartowniczego powiodła się w 71 (88,75%) przypadkach. Technika izotopowa okazała się skuteczna w 68 (85,0%) przypadkach, natomiast technika barwnikowa w 67 (83,75%) przypadkach. W 64 (80,0%) przypadkach węzeł wartowniczy został zidentyfikowany przy pomocy obu technik [Tabela 13]. W 7 (9,85%) przypadkach śródoperacyjna identyfikacja węzła wartowniczego powiodła się jedynie przy pomocy jednej z technik, stąd współczynnik korelacji pomiędzy techniką barwnikową, a izotopową wyniósł 90,14%.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w skuteczności pomiędzy techniką barwnikową a izotopową ($p = 1.0000$) [Tabela 14].

Tabela 13. Ocena skuteczności śródoperacyjnej identyfikacji węzła wartowniczego.

Technika identyfikacji	Badana grupa= 80 pacjentek	Współczynnik identyfikacji (%)
	Identyfikacja skuteczna (L.p.)	
Technika izotopowa i barwnikowa	64	80,0
Tylko technika barwnikowa	3	3,75
Tylko technika izotopowa	4	5,0
Razem	71	88,75

Tabela 14. Różnice w identyfikacji węzła wartowniczego pomiędzy techniką barwnikową, a izotopową (tabela kontyngencji).

Ocena skuteczności zastosowanej techniki identyfikacji	Technika izotopowa nieskuteczna- brak sygnału	Technika izotopowa skuteczna- obecny sygnał	Razem
Technika barwnikowa nieskuteczna- brak wybarwienia	0	4	4
Technika barwnikowa skuteczna- węzeł wybarwiony	3	64	67
Razem	3	68	71

$\chi^2 = 0,1870$, $p = 0,6654$; test Fishera: $p = 1.0000$

U 28 (35%) chorych usunięto pojedynczy węzeł chłonny, który oznaczono jako wartowniczy, u 23 (28,75%) takich węzłów zidentyfikowano i usunięto dwa, natomiast u 20 (25%) chorych więcej niż dwa węzły chłonne uległy wybarwieniu i/lub emitowały podwyższony sygnał promieniowania gamma. Stąd liczba usuniętych węzłów chłonnych oznaczonych jako wartownicze wyniosła od 1 do 8 [Tabela 15].

Tabela 15. Liczba usuniętych węzłów chłonnych wartowniczych na pacjentkę.

Liczba usuniętych węzłów wartowniczych	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
0	9	11,25	11,25
1	28	35,00	46,25
2	23	28,75	75,00
> 2	20	25,00	100,00

Po przeprowadzeniu procedury identyfikacji węzła wartowniczego u wszystkich pacjentek została wykonana limfadenektomia pachowa. Średnio liczba usuniętych węzłów chłonnych pachowych wyniosła 18.

W badanej grupie 80 pacjentek przerzuty komórek nowotworowych do węzłów chłonnych pachowych stwierdzono u 30 (37,5%) z nich. Wśród 71 pacjentek, u których zidentyfikowano węzeł (węzły) wartowniczy, w 25 przypadkach zawierał on (one) przerzuty nowotworowe. W 3 przypadkach węzeł wartowniczy nie zawierał przerzutów komórek nowotworowych, natomiast zostały one stwierdzone w pozostałych, usuniętych węzłach chłonnych pachowych u tych pacjentek. Były to 3 przypadki fałszywie ujemne, które zanotowano w badaniu [**Tabela 16**].

Tabela 16. Zależność pomiędzy oceną węzła wartowniczego, a ostatecznym stanem węzłów chłonnych pachowych ustalonym badaniem histopatologicznym u 71 pacjentek.

Węzeł wartowniczy	Pozostałe pachowe węzły chłonne	Liczba pacjentek (%)
(+) ^a	(+)	25 (35,2)
(-) ^b	(-)	43 (60,6)
(-) ^b	(+)	3 (4,2)
Razem		71 (100)

WSPÓŁCZYNNIK IDENTYFIKACJI (71/80 pacjentek)= 88,75%

^a (+): obecne przerzuty

^b (-): brak przerzutów

Na podstawie uzyskanych wyników histopatologicznych obliczono skuteczność zastosowanej w badaniu metody oznaczania węzła wartowniczego. Współczynnik identyfikacji wyniósł 88,75%, czułość wyniosła 89,3%, specyficzność 100%, dodatnia wartość predykcyjna 100%, ujemna wartość predykcyjna 93,5%, natomiast odsetek wyników fałszywie ujemnych 10,7%.

W grupie 25 chorych, u których węzeł (węzły) wartowniczy zawierał przerzuty nowotworowe, znalazło się również 6 chorych, u których węzeł wartowniczy zawierał jedynie mikroprzerzuty (średnica większa od 0,2 mm, a mniejsza od 2 mm) stwierdzone w badaniu hematoksyliną/ eozyną, lub też uwidocznione przy pomocy techniki immunohistochemicznej. W przypadku stwierdzenia jedynie obecności izolowanych komórek nowotworowych w obrębie węzła chłonnego, był on traktowany

jako wolny od przerzutów nowotworowych zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją TNM.

W 13 (18,3%) przypadkach, u których zidentyfikowano węzeł wartowniczy, był on jedynym węzłem chłonnym pachowym zawierającym przerzuty lub mikroprzerzuty nowotworowe. Oznacza to, że w tej sytuacji pozostałe, usunięte węzły chłonne pachowe nie zawierały przerzutów nowotworowych. W grupie tej znalazło się 6 pacjentek, których węzeł (węzły) wartowniczy zawierał jedynie mikroprzerzuty.

4.1.1. Wyniki scyntygrafii węzłów chłonnych

Przedoperacyjne badanie scyntygraficzne, mające na celu wskazanie kierunku spływu chłonki, oraz miejsc gromadzenia się znacznika izotopowego, przeprowadzono u wszystkich pacjentek [Tabela 17]. U 68 (85%) pacjentek w wyniku tego badania stwierdzono obecność ognisk gromadzenia się znacznika radioaktywnego poza miejscem jego podania. W 66 (82,5%) przypadkach ogniska te zlokalizowane były w obrębie anatomicznego położenia pachowych węzłów chłonnych po stronie podania znacznika [Rycina 1; Rycina 2; Aneks]. Jedynie w 2 przypadkach, oprócz miejsca zwiększonego wychwytu radioaktywnego w obrębie pachy stwierdzono ognisko podwyższonej aktywności w okolicy zamostkowej [Rycina 3; Rycina 4; Aneks]. W 12 przypadkach nie stwierdzono ognisk zwiększonej radioaktywności poza miejscem podania znacznika radioaktywnego [Rycina 5; Aneks].

Tabela 17. Wyniki badania scyntygraficznego węzłów chłonnych.

Kierunek spływu chłonki	Liczba pacjentek	%	% skumulowany
Pacha	66	82,50	82,50
Pacha/mostek:	2	2,50	85,00
Brak rozprzestrzeniania się znacznika	12	15,00	100,00

4.2. Charakterystyka przypadków niepowodzeń oznaczenia węzła wartowniczego.

4.2.1. Charakterystyka przypadków, w których jedna z technik identyfikacji węzła wartowniczego dała negatywny wynik.

W 7 przypadkach tylko jedna z technik identyfikacji węzła wartowniczego okazała się skuteczna [**Tabela 18**].

Analiza przy pomocy testu t-Studenta oraz testu Chi^2 wykazała jedynie statystycznie istotną zależność pomiędzy rodzajem przeprowadzonej inwazyjnej diagnostyki przedoperacyjnej (biopsja przezskórna, a chirurgiczna biopsja otwarta), a powodzeniem znakowania układu chłonnego przy pomocy barwnika oraz radioizotopu [**Tabela 19, 20**]. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy pozostałymi parametrami klinicznymi i histopatologicznymi takimi jak: wiek pacjentek, lokalizacja guza, wielkość guza, obecność innych ognisk nowotworowych w piersi, stopień zróżnicowania histologicznego guza, stan receptorów estrogenowych i progesteronowych, ekspresja HER2/neu, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych, obecność zatorów nowotworowych w naczyniach, a poszczególnymi technikami znakowania układu chłonnego (barwnikową i izotopową).

Tabela 18. Charakterystyka przypadków, w których jedna z technik identyfikacji węzła wartowniczego dała negatywny wynik.

ID	wiek	barwnik	radioizotop	Lokalizacja	diagnostyka	guz (mm) - histologia	inne ogniska	Typ histologiczny	LVSİ
1	56	tak	nie	G/Z	B	12	nie	przewodowy	nie
2	58	nie	tak	G/G	B	22	nie	przewodowy	nie
3	49	tak	nie	Z/Z	T	20	nie	przewodowy /sitowaty	nie
4	58	nie	tak	G/Z	B	16	nie	przewodowy	nie
5	51	tak	nie	Centralna	B	40	tak	zrazikowy	nie
6	57	nie	tak	Centralna	B	17	nie	zrazikowy	nie
7	40	nie	tak	G/Z	T	nie oznaczono	nie	przewodowy	nie

LVSİ: zatory komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych

G/Z: kwadrant górny, zewnętrzny; D/Z: kwadrant dolny, zewnętrzny; Z/Z: granica kwadrantów zewnętrznych; D/D: granica kwadrantów dolnych; Centralna: lokalizacja zabrodawkowa; T: tumorektomia; B: biopsja przeskróna;

Tabela 19. Zależność pomiędzy powodzeniem techniki barwnikowej identyfikacji węzła wartowniczego, a rodzajem przedoperacyjnej diagnostyki inwazyjnej (tabela kontyngencji).

Rodzaj diagnostyki przedoperacyjnej	Obecność barwnika		
	Nie	Tak	Razem
Biopsja gruboigłowa	6	53	59
Biopsja otwarta	7	14	21
Razem	13	67	80

$\chi^2 = 6,1061$, $p = 0,0135$; test Fishera: $p = 0,0332$

Tabela 20. Zależność pomiędzy powodzeniem techniki izotopowej identyfikacji węzła wartowniczego, a rodzajem przedoperacyjnej diagnostyki inwazyjnej (tabela kontyngencji).

Rodzaj diagnostyki przedoperacyjnej	Obecność radiokoloïdu		
	Nie	Tak	Razem
Biopsja gruboigłowa	5	54	59
Biopsja otwarta	7	14	21
Razem	12	68	80

$\text{Chi}^2 = 7,5064$, $p = 0,0061$; test Fishera: $p = 0,0114$

4.2.2. Charakterystyka przypadków niepowodzeń identyfikacji węzła wartowniczego.

Wśród 80 pacjentek, u których znakowano układ chłonny gruczołu piersiowego w 9 przypadkach nie udało się zidentyfikować węzła wartowniczego przy pomocy żadnej z zastosowanych technik i pobrać go do badania histopatologicznego [Tabela 21].

Tabela 21. Charakterystyka pacjentek, u których identyfikacja węzła wartowniczego nie powiodła się.

ID	Wiek	WP (-)	WP (+)	lokalizacja	diagnostyka	guz (mm) - histologia	inne ogniska	Typ histologiczny	LVSI
1	60	19	0	G/Z	T	30	nie	przewodowy	nie
2	65	16	0	G/Z	T	nie oznaczono	tak	przewodowy	nie
3	56	4	0	Z/Z	T	7	nie	przewodowy	nie
4	77	16	16	G/Z	B	25	nie	zrazikowy	tak
5	41	7	0	D/Z	T	nie oznaczono	tak	przewodowy /zrazikowy	nie
6	55	29	0	D/Z	B	20	nie	przewodowy	nie
7	43	1	42	G/Z	B	40	nie	przewodowy	tak
8	56	25	0	Centralna	T	nie oznaczono	nie	przewodowy	tak
9	44	18	0	D/D	T	nie oznaczono	nie	przewodowy	nie

WP: węzły pachowe; (-): brak przerzutów; (+): obecne przerzuty; G/Z: kwadrant górny, zewnętrzny; D/Z: kwadrant dolny, zewnętrzny; Z/Z: granica kwadrantów zewnętrznych; D/D: granica kwadrantów dolnych; Centralna: lokalizacja zabrodawkowa; T: tumorektomia; B: biopsja przeskróna; LVSI: zatoki komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych;

Dwukrotnie częściej w tych przypadkach jako przedoperacyjne postępowanie diagnostyczne zastosowano chirurgiczną biopsję otwartą celem ustalenia rozpoznania histopatologicznego. Analiza statystyczna potwierdziła w tym przypadku istotną zależność powodzenia identyfikacji węzła wartowniczego od rodzaju przeprowadzonej inwazyjnej diagnostyki przedoperacyjnej [Tabela 22]. W 2 przypadkach na 3, gdzie przedoperacyjną diagnostykę oparto o badanie bioptatu uzyskanego na drodze przezskórnej biopsji gruboigłowej stwierdzono w preparacie pooperacyjnym masywne zajęcie węzłów chłonnych pachowych oraz zatory z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych. W tym przypadku jednak nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności.

Tabela 22. Zależność powodzenia identyfikacji węzła wartowniczego od rodzaju przeprowadzonej inwazyjnej diagnostyki przedoperacyjnej (tabela kontyngencji).

Rodzaj diagnostyki przedoperacyjnej	Identyfikacja węzła wartowniczego		
	Nie	Tak	Razem
Biopsja gruboigłowa	3	56	59
Biopsja otwarta	6	15	21
Razem	9	71	80

$\text{Chi}^2 = 8,5567$, $p = 0,0034$; test Fishera: $p = 0,0085$

4.2.3. Charakterystyka przypadków, w których uzyskano wyniki fałszywie ujemne oznaczania węzła wartowniczego.

U 3 pacjentek zidentyfikowany i usunięty węzeł chłonny wartowniczy nie odzwierciedlał prawidłowo stanu pachowych węzłów chłonnych.

We wszystkich 3 przypadkach były to wczesne zmiany nowotworowe, do 2 cm średnicy. W 2 przypadkach badanie histopatologiczne wykazało, że w sąsiedztwie guza pierwotnego stwierdza się wielogniskowy rozrost nowotworowy. W tych przypadkach stwierdzono obecność komórek nowotworowych jedynie w pojedynczym węźle chłonnym, nie-wartowniczym, a histologicznie zostały one zakwalifikowane jako mikroprzerzut – 1 chora, oraz przerzut nieprzekraczający torebki węzła chłonnego – 1 chora. W 2 przypadkach identyfikacja węzła wartowniczego powiodła się zarówno w technice barwnikowej, jak i izotopowej, natomiast w 1 przypadku węzeł wartowniczy został zidentyfikowany jedynie przy pomocy techniki izotopowej. U tej chorej stwierdzono pojedynczy przerzut raka w węźle chłonnym, nie-wartowniczym, średnicy 1,8 cm, przekraczający jego torebkę [Tabela 23].

Wszystkie 3 opisane przypadki wyników fałszywie ujemnych pojawiły się w grupie pierwszych 30 wykonanych procedur oznaczania węzła wartowniczego. W kolejnych 50 wykonanych procedurach nie zanotowano takich przypadków.

Tabela 23. Charakterystyka przypadków, w których uzyskano wynik fałszywie ujemny identyfikacji węzła wartowniczego.

ID	wiek	strona	lokalizacja	diagnostyka	guz (mm) histologia	inne ogniska	histologia	B-R	LVI	marginies wolny>10 mm	ER	PR	HER 2/neu	TNM
1	60	P	WW	T	nie oznaczono	tak	zrazikowy	-	nie	tak	+	+	2	nie określono
2	54	P	G/G	B	16	tak	przewodowy	III	nie	tak	-	-	1	pT1cN1
3	58	L	G/Z	B	16	nie	przewodowy	II	nie	tak	+	+	1	pT1cN1biii

WW: granica kwadrantów wewnętrznych; D/D: granica kwadrantów górnych; G/Z: kwadrant górny, zewnętrzny; T: biopsja otwarta; B: biopsja gruboigłowa; B-R: stopień zróżnicowania histologicznego; LVI: zatoki komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych; ER: ekspresja receptorów estrogenowych; PR: ekspresja receptorów progesteronowych

5. Omówienie wyników i dyskusja.

Wraz z ukazaniem się pierwszych publikacji na temat oznaczania węzła wartowniczego w raku piersi ^{23, 26, 112, 113, 114, 115} rozpoczął się okres bardzo intensywnych badań nad weryfikacją tej koncepcji.

W przedstawianej pracy spróbowano znaleźć odpowiedź na pytanie, czy zastosowana podwójna technika, izotopowa i barwnikowa, znakowania układu chłonnego gruczołu piersiowego, z podaniem znaczników podskórną, wokół otoczki brodawki sutkowej pozwala na wiarygodną identyfikację węzła chłonnego, który zgodnie z przyjętą klasyczną definicją ²⁰, jest pierwszym miejscem gromadzenia się przerzutów ze zmiany pierwotnej. Poszukiwanie węzła wartowniczego z pomocą łącznie obu technik w obecnej pracy zakończyło się powodzeniem u 71 pacjentek, co stanowi prawie 90% badanej grupy. Jednak u 9 chorych, pomimo zastosowania tego samego algorytmu postępowania, ani metodą izotopową, ani barwnikową nie udało się zidentyfikować i pobrać do badania histopatologicznego węzła wartowniczego. Analizując te 9 przypadków stwierdzono, że przedoperacyjne ustalenie rozpoznania raka na drodze otwartej biopsji chirurgicznej miało miejsce dwukrotnie częściej w porównaniu do diagnostyki opartej o biopsję gruboigłową. Różnica ta jest istotna statystycznie, gdyż w badanej grupie 80 pacjentek biopsja gruboigłowa była metodą stosowaną trzykrotnie częściej niż otwarta biopsja chirurgiczna. Wpływ biopsji otwartej stosowanej w przedoperacyjnej diagnostyce na powodzenie identyfikacji węzła wartowniczego analizowany był przez wielu badaczy ^{26, 116, 117, 118, 119, 120, 121}. Podobne wyniki do zaprezentowanych w niniejszej pracy otrzymali autorzy wielośrodkowego badania przeprowadzonego na terenie Niemiec ¹¹⁶. Analizując

wyniki identyfikacji węzła wartowniczego u 814 kobiet stwierdzili oni, że w grupie pacjentek po biopsji gruboigłowej współczynnik identyfikacji wyniósł 87,4%, natomiast w grupie pacjentek po otwartej biopsji chirurgicznej współczynnik ten wyniósł 82,8%, a różnica ta była znamienna statystycznie ($p < 0.005$). Ponadto zaobserwowano istotną różnicę w przypadku, gdy procedura poszukiwania i izolowania węzła wartowniczego następowała przed usunięciem samej zmiany nowotworowej z marginesem w porównaniu do sytuacji, gdy ta kolejność była odwrotna (94,7% versus 82,8%; $p < 0.001$). W przedstawianej pracy węzeł wartowniczy był identyfikowany i usuwany zawsze na początku zabiegu operacyjnego, stąd nie można się odnieść do tej części wyników prac badaczy z Niemiec. W niemieckim badaniu wzięło udział 80 chirurgów z obszaru całego kraju i mieli oni możliwość swobodnej decyzji wyboru metody oznaczania węzła wartowniczego. Stąd różnice dotyczyły zarówno rodzaju znacznika (izotop, barwnik, obie metody łącznie), jak i miejsca jego podania. Również autorzy pierwszego amerykańskiego, wieloośrodkowego badania ²⁶ zaobserwowali gorsze wyniki identyfikacji węzła wartowniczego po otwartej biopsji chirurgicznej, w porównaniu do stanu po biopsji cienkoigłowej czy gruboigłowej. Logicznym wytłumaczeniem tej sytuacji mógłby być fakt uszkodzenia naczyń i szlaków limfatycznych jako następstwo biopsji chirurgicznej, oraz co się z tym wiąże, zaburzenie fizjologicznego spływu chłonki. Stąd do pierwszych badań nad znaczeniem węzła wartowniczego w raku piersi kwalifikowano jedynie pacjentki po biopsji gruboigłowej ^{113, 114}. W większości jednak badań, w których nie wprowadzono takiej selekcji, autorzy nie zaobserwowali różnic w identyfikacji węzłów wartowniczych pomiędzy pacjentkami, które poddane zostały różnym, przedoperacyjnym zabiegom diagnostycznym ^{117, 118, 120, 121}. Między innymi Haigh i wsp. ¹¹⁹ na podstawie analizy

wyników pionierskich badań zespołu A. Giuliano oznaczania węzła wartowniczego przy pomocy metody barwnikowej u 283 pacjentek z rakiem piersi, stwierdzili, że rodzaj diagnostyki przedoperacyjnej, objętość usuniętej tkanki piersi podczas biopsji chirurgicznej, czy czas, jaki upłynął od biopsji do zabiegu podstawowego, pozostaje bez wpływu na powodzenie identyfikacji węzła wartowniczego.

Pewną rolę w powodzeniu identyfikacji węzła wartowniczego w raku piersi przypisuje się również niektórym czynnikom osobniczym, jak wiek, czy rodzaj pozostającego w przewodzie utkania gruczołu piersiowego (tkanka gruczołowa – tkanka tłuszczowa). Według niektórych autorów^{26, 118, 122, 123, 124} prawdopodobieństwo powodzenia identyfikacji węzła wartowniczego spada wraz z wiekiem pacjentki. Może mieć to związek ze stanem nawodnienia organizmu, który jest znacznie uboższy u starszych kobiet. Powoduje to odmienną kinetykę podawanych znaczników. Zaobserwowano również różnice w wizualizacji węzła wartowniczego w badaniu scyntygraficznym u pacjentek z piersiami o przewodzie tkanki gruczołowej w porównaniu do pacjentek z piersiami o przewodzie tkanki tłuszczowej (96% vs 71%)¹²⁵. Ponieważ jednak pierś o przewodzie tkanki tłuszczowej charakterystyczna jest dla starszych kobiet, w tym przypadku uzyskane różnice można tłumaczyć również wiekiem pacjentek. W prezentowanej tu pracy takich zależności nie stwierdzono.

Zaobserwowano jednak, że w grupie pacjentek, u których identyfikacja węzła wartowniczego nie powiodła się, 2 z nich miały masywne przerzuty do pachowych węzłów chłonnych (> 10 węzłów chłonnych zmienionych przerzutowo). Były to 2 z 3 pacjentek w grupie, w której rozpoznanie przedoperacyjne nowotworu ustalono na podstawie biopsji gruboigłowej. Stan taki może wynikać z zablokowania naczyń limfatycznych dla znaczników przez masywne zatory z komórek nowotworowych.

Przypuszczenia te potwierdzają obserwacje również innych badaczy, w pracach których zależność ta występuje w przypadkach zajęcia przez przerzuty nowotworowe 3 i więcej węzłów chłonnych^{123, 126, 127, 128}. Badanie fizykalne węzłów chłonnych pachowych związane jest z dużym odsetkiem błędnych ocen stanu tych węzłów. Stąd u chorych, u których pojawiają się wątpliwości co do korelacji badania fizykalnego węzłów chłonnych pachowych, związane na przykład z dużych rozmiarów guzem nowotworowym, pomocne we właściwej kwalifikacji do zabiegu może okazać się badanie ultrasonograficzne dołów pachowych¹²⁹.

Kolejnym czynnikiem, który może mieć istotny wpływ na możliwość wizualizacji węzła wartowniczego jest technika jego znakowania. W prezentowanej pracy zastosowano podwójne znakowanie układu limfatycznego, gdyż ten sposób znakowania polecany jest jako najbardziej efektywny dla uzyskania wysokiego współczynnika identyfikacji^{118, 130}. W istocie, w prezentowanej pracy w 7 (10%) przypadkach węzeł wartowniczy został zidentyfikowany jedynie przy pomocy jednej z technik, przy jednoczesnym wysokim odsetku korelacji - 90% - pomiędzy obiema technikami w pozostałych przypadkach.

Wybór dotyczący rodzaju znaczników, oraz szczegółów technicznych ich wykorzystania podyktowany był fizjologią i anatomią układu limfatycznego. Chłonka jest absorbowana z przestrzeni śródmiąższowej do ślepo zakończonych włosniczek limfatycznych. Włosniczki limfatyczne mają średnicę od 10 do 50 μm , i wysłane są pojedynczą warstwą komórek śródbłonkowych z nieciągłą błoną podstawną. Przerwy w warstwie śródbłonkowej mają grubość 10 do 25 nm, stąd cząstki o większej średnicy dostają się do światła włosniczek dzięki pinocytozie. Jedną z podstawowych cech przy wyborze znacznika jest wielkość jego cząsteczki. Koloidy o małych rozmiarach cząsteczek (jak np. trójsiarczek antymonu, 3-12 nm) bardzo szybko

przechodzą do naczyń limfatycznych i węzła wartowniczego, co umożliwia śledzenie drogi spływu chłonki. Niestety cząstki te są równie szybko transportowane do kolejnych węzłów chłonnych, co utrudnia identyfikację właściwego węzła. Większe cząstki (jak np. niefiltrowany koloid siarczkowy, 50-1000 nm) przechodzą do zatok węzła znacznie wolniej na drodze pinocytozy, stąd uwidocznienie kanału spływu chłonki jest trudniejsze. Jednak znacznie dłużej pozostają w obrębie węzła wartowniczego, tak, że jego uwidocznienie jest możliwe nawet po 24 godzinach ¹³¹. W pracy zastosowano roztwór ludzkiej albuminy (nanokoloid), znakowany technetem ^{99m}Tc, będący pośrednią formą pomiędzy dwoma wcześniej wymienionymi związkami (95% cząsteczek ma średnicę ≤ 80 nm). Umożliwiło to wykonywanie limfoscyntygrafii układu chłonnego gruczołu piersiowego w czasie od 90 do 180 minut od podania znacznika. Natomiast o wyborze znacznika barwnego decyduje przede wszystkim jego zdolność do wiązania albumin, a tym samym przechodzenia do naczyń limfatycznych. Najwyższym takim powinowactwem charakteryzują się barwniki Chicago sky blue czy Evans blue, nie są one jednak powszechnie dostępne komercyjnie. Stąd w prezentowanym badaniu użyto preparat Patent Blue V[®] posiadającym 2 grupy siarczanowe oddzielone 1 atomem węgla, co warunkuje jego zdolność do wiązania albumin na poziomie ok. 30% ¹³². Zastosowanie popularnego barwnika, jakim jest błękit metylenowy, jest obarczone znacznym odsetkiem niepowodzeń identyfikacji węzła wartowniczego, na co wskazują doświadczenia autorów pierwszej polskiej publikacji dotyczącej zastosowania tej nowej techniki ¹³³. Są jednak doniesienia, w których autorzy przekonują, że pomimo braku posiadania przez błękit metylenowy grupy siarczanowej (odpowiedzialnej za wiązanie albumin), to doskonale sprawdza się on jako znacznik układu limfatycznego ^{134, 135}.

Objętość stosowanego znacznika, która wg różnych autorów waha się od 0,2 do 16 ml dla radiokoloidu, oraz od 0,5 do 7,5 ml dla barwnika, również może wywierać znaczący wpływ na powodzenie znakowania. Istniejące ciśnienie pomiędzy światłem włóśniczek a otoczeniem wynosi 2 do 4 cm H₂O, i wywołuje przepływ chłonki o prędkości 4 do 5 mm/s. Argumentem przemawiającym za zastosowaniem większych objętości jest chęć zwiększenia gradientu ciśnień, i co się z tym łączy przepływu chłonki, a tym samym pojawienia się większej radioaktywności, czy zabarwienia poza miejscem podania znaczników. Jednak Krausz i wsp.¹³⁶ zidentyfikowali węzeł wartowniczy jedynie w 72% po zwiększeniu objętości znacznika do 4 ml. Wynika stąd, że duża objętość znacznika najprawdopodobniej powoduje wstrzymanie przepływu zamiast go zwiększyć. W przedstawianej pracy zastosowano jak najmniejsze objętości znacznika, kierując się opinią, że pozwala to na zachowanie delikatnej równowagi ciśnień, i zmniejszają ryzyko przejścia chłonki do węzłów nie-wartowniczych, a tym samym uzyskania wyników fałszywie ujemnych¹³⁷.

Stopień wychwytu radioaktywnego zależy nie tylko od wielkości cząsteczek oraz od objętości samego znacznika, lecz również od liczby cząstek, ich powierzchniowej charakterystyki i stabilności, oraz radioaktywnej dawki. W prezentowanej pracy aktywność promieniotwórcza podawanego znacznika wynosiła 50 MBq, co stanowi średnią wartość w porównaniu do podobnych badań¹³⁷. Według niektórych badaczy taka aktywność znacznika jest jednak na tyle duża, że może powodować efekt maskowania okolicy I poziomu węzłów chłonnych, gdy znacznik podawany jest wokół zmiany pierwotnej, która położona jest w kwadrancie górno- zewnętrznym piersi¹³⁸. W prezentowanym badaniu nie wykazano wpływu lokalizacji zmiany pierwotnej na niepowodzenie identyfikacji węzła wartowniczego. Mogło to być wynikiem podawania znaczników wokół otoczki brodawki sutkowej,

a więc w miejscu wystarczająco oddalonym od I poziomu węzłów chłonnych pachowych aby uniknąć tzw. efektu maskowania.

Stąd wydaje się, że kluczowe znaczenie dla powodzenia metody, bez względu na rodzaj diagnostyki przedoperacyjnej ma miejsce podania znacznika. Podanie jedynie podskórne, okołotoczkowe znaczników, jak to miało miejsce w przedstawianej tu pracy, może istotnie być nieefektywne u pacjentek po uprzedniej biopsji chirurgicznej ze względu na przecięcie powierzchownych szlaków limfatycznych. Z tych samych powodów, podanie znaczników do jamy po biopsji chirurgicznej, jak to miało miejsce w badaniu koordynowanym przez Kraga i wsp.²⁶, mogło nie przynieść spodziewanych rezultatów. Technika podskórnego, nad jamą po biopsji podawania znaczników¹¹⁹, lub podawania ich w bliską okolicę jamy po biopsji¹²⁰ pozwoliła na uzyskanie bardzo wysokiego, bliskiego 100%, współczynnika identyfikacji węzła wartowniczego. Podawanie znaczników wyłącznie do otaczającej zmianę pierwotną tkanki śródmiąższowej, lub jak w opisanej wcześniej sytuacji, wokół jamy po biopsji, stosowane było w pierwszych latach badań dotyczących węzła wartowniczego. Sposób ten wynikał przede wszystkim z chęci jak najwierniejszego odtworzenia szlaku spływu chłonki z guza do pierwszego węzła chłonnego. Późniejsze techniki podawania znaczników podskórnie, śródskórnie, a nawet w miejscu często dość odległym od lokalizacji zmiany pierwotnej, czyli wokół otoczki brodawki sutkowej, są wynikiem chęci optymalizacji przemieszczania się znaczników wraz z chłonką z obszaru gruczołu piersiowego. Badacze, w tym i autor pracy, stosujący technikę podawania znaczników śród- lub podskórnie, wokół otoczki brodawki sutkowej znacznika, zakładają, że tkanka śródmiąższowa piersi, oraz leżąca nad nią skóra wywodzą się embriologicznie z ektodermy, a tym samym mają ten sam układ limfatyczny. Podając znacznik w ten sposób wykorzystuje się

powierzchnową, bardzo bogatą sieć naczyń limfatycznych, co w efekcie pozwala na uwidocznienie kanału spływu chłonki prawie w każdym przypadku. Dla porównania, znacznik podawany śródmiąższowo pozwala na uwidocznienie kanału spływu jedynie w 40 % przypadków ^{115, 137}. Obserwacje wskazujące na znacznie większą wydolność powierzchniowego pierścienia limfatycznego piersi w transporcie chłonki do pachowych węzłów chłonnych znalazły potwierdzenie w wynikach wielu badań nad znaczeniem koncepcji węzła wartowniczego w raku piersi. W badaniach tych identyfikacja węzła wartowniczego po podaniu okołotoczkowym znaczników była częściej stwierdzana, niż po ich podaniu śródmiąższowym ^{116, 139}. Przykładem może być wielośrodkowe badanie przeprowadzone na grupie 3961 kobiet z rakiem piersi, koordynowane przez pracowników Uniwersytetu w Louisville (University of Louisville Breast Cancer Sentinel Lymph Node Study Group) ¹³⁰, w którym współczynnik identyfikacji węzła wartowniczego po podaniu znaczników wokół guza wyniósł 91,1%, natomiast po podaniu podotoczkowym 99,3%, i różnica ta była znamienista statystycznie ($p < 0.001$). Jeszcze jednym, bardziej bezpośrednim dowodem na słuszność tej tezy jest doświadczenie przeprowadzone przez Kim i wsp. ¹⁴⁰, w którym 45 minut po śródmiąższowym podaniu radiokoloidu, podali jego taką samą ilość podotoczkowo, dzięki czemu uzyskali po 8 minutach od podania 50-krotne wzmocnienie sygnały w obrębie I poziomu węzłów chłonnych pachowych.

Zasadnicze w przypadku tej techniki znakowania jest jednak pytanie, czy podanie znacznika wokół guza jest tożsame z jego podaniem w jakąkolwiek inną część piersi. Podanie śródskórnym lub podskórnym, wokół otoczki brodawki sutkowej znacznika pozwala uwidocznić obecność węzła wartowniczego zlokalizowanego przede wszystkim w obrębie pachy. Rzadko udaje się uwidocznić spływ chłonki do innych obszarów poza okolicą dołu pachowego ¹²¹. W badanej grupie, na 68

przypadków, w których badaniem scyntygraficznym stwierdzono obecność węzła wartowniczego, jedynie w 2 (3%) przypadkach zaobserwowano spływ chłonki w innym kierunku niż dół pachowy. Wynik ten może budzić pewne zastrzeżenia, czy ten sposób znakowania w pełni odzwierciedla wszystkie, anatomiczne szlaki przepływu chłonki. Istotnie, wątpliwości te potwierdziły obserwacje badaczy z Europejskiego Instytutu Onkologii w Mediolanie, którzy stwierdzili różnice w ilości wykrywanych węzłów wartowniczych zlokalizowanych poza pachą, gdy zmieniono miejsce podawania znacznika radioaktywnego z podskórnego nad guzem, na śródmiąższowy wokół guza. Problemem tym zajęli się Tanis i wsp.¹⁴¹ z Instytutu Onkologii w Amsterdamie, oraz Leidenius i wsp.¹⁴² z Uniwersytetu w Helsinkach. Badanie grupy holenderskiej objęło 549 pacjentek, u których podano znacznik radioaktywny do guza. Badanie scyntygraficzne wykazało u 149 (27%) z nich spływ chłonki w innym kierunku niż do węzłów pachowych. Z tej grupy, u 85 pacjentek zanotowano spływ chłonki w kierunku łańcucha węzłów chłonnych zlokalizowanych wzdłuż naczyń piersiowych wewnętrznych. Wśród 128 pacjentek, u których usunięto węzeł wartowniczy zlokalizowany poza pachą, u 26 (5%) stwierdzono obecność przerzutów komórek nowotworowych. W grupie tej w 11 (2%) przypadkach węzły chłonne pachowe nie zawierały przerzutów. Ogółem, biorąc pod uwagę stan usuniętych węzłów chłonnych innych niż pachowych, dalsze postępowanie terapeutyczne zmodyfikowano u 26 (5%) chorych. Badanie grupy fińskiej objęło 984 pacjentki, którym również znacznik radioaktywny podawano do guza. Przedoperacyjna limfoscyntygrafia pokazała spływ chłonki w kierunku mostka u 138 (14%) pacjentek, w tym u 17 (2%) pacjentek było to jedyne miejsce spływu chłonki z obszaru guza. Przerzuty komórek nowotworowych w węzłach wartowniczych przymostkowych stwierdzono u 18 (1,8%) kobiet, lecz jedynie w 8 przypadkach stan

ten wymagał zmiany stopnia zaawansowania ustalonego na podstawie badania histopatologicznego węzłów chłonnych pachowych. Grupa ta stanowiła jedynie 0,8 % z 984 pacjentek. Nie wszystkie jednak obserwacje wskazują jednoznacznie, że podając znacznik podskórnym wykorzystuje się tylko szlaki limfatyczne kierujące się do węzłów chłonnych pachowych. Shen i wsp.¹⁴³ dokonali analizy wyników limfoscyntygrafii u 97 pacjentek z rakiem piersi, które miały podawany radiokolid wokół guza, oraz u 31 pacjentów z czerniakiem skóry zlokalizowanym na klatce piersiowej, którym podawano znacznik podskórnym. W 3 (10%) przypadkach po podaniu podskórnym, i w 19 (20%) przypadkach po podaniu parenchymalnym stwierdzono drenaż chłonki w kierunku węzłów chłonnych zlokalizowanych wzdłuż naczyń piersiowych wewnętrznych, a różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej ($p= 0.225$). Badacze z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (NY, USA)¹⁴⁴ porównali wyniki identyfikacji węzła wartowniczego u 200 pacjentek z rakiem piersi, z których połowa otrzymała injekcję podskórną radiokolidu, a druga połowa śródmiąższową wokół guza i nie stwierdzili ani jednego przypadku drenażu chłonki do okolicy mostka. Co więcej współczynnik identyfikacji węzła wartowniczego w grupie, gdzie znacznik podawano podskórnym wyniósł 97%, a w grupie, w której znacznik podawano śródmiąższowo wyniósł 78% ($p< 0.001$). Odmienne wyniki osiągnęli Roumen i wsp.¹⁴⁵ uzyskując lepsze wyniki identyfikacji węzła wartowniczego po podaniu śródmiąższowym radiokolidu. W tej grupie w 11% przypadków stwierdzono spływ chłonki do okolicy przymostkowej, natomiast po podaniu podskórnym radiokolidu nie stwierdzono takich przypadków.

W materiale prezentowanej pracy, w 2 przypadkach, w których limfoscyntygrafia uwidoczniała oprócz spływu chłonki do pachy, również jej spływ do okolicy przymostkowej nie podjęto się śródoperacyjnego poszukiwania oraz usuwania

potencjalnych węzłów wartowniczych mogących się znajdować wzdłuż naczyń piersiowych wewnętrznych. U jednej z tych chorych węzeł wartowniczy zlokalizowany w obrębie pachy zawierał jedynie mikroprzerzut raka, natomiast pozostałe węzły chłonne pachowe nie zawierały przerzutów. Chora ta jako leczenie uzupełniające otrzymała jedynie tamoksifen. Po 4 latach obserwacji pozostaje ona wolna od wznowy czy rozsiewu choroby. U drugiej chorej w 2 węzłach wartowniczych usuniętych z pachy stwierdzono przerzuty raka, podobnie jak w 2 z 17 pozostałych usuniętych pachowych węzłów chłonnych. Chora ta jako leczenie uzupełniające otrzymała chemioterapię. Po 3 latach od zabiegu stwierdzono wznowę w obrębie szczytu pachy, którą usunięto, a następnie pacjentka otrzymała radioterapię. Aktualnie jest w okresie remisji i w trakcie leczenia trastuzumabem.

Powstaje pytanie, czy wiedza na temat stanu węzłów chłonnych zlokalizowanych wzdłuż naczyń piersiowych wewnętrznych mogłaby wpłynąć na zmianę decyzji terapeutycznych u tych pacjentek. Wieloletnie obserwacje pokazały, że usuwanie tych węzłów nie przynosi korzyści terapeutycznych^{146, 147}. Niektórzy badacze, jak Lawson i wsp.¹⁴⁸ analizując wyniki identyfikacji węzła wartowniczego wśród 175 chorych, w ogóle nie stwierdzili przydatności poszukiwania i usuwania węzłów okolicy przymostkowej. Dupont i wsp.¹⁴⁹ wśród 1470 pacjentek stwierdzili jedynie u 36 (2%) sływ chłonki w kierunku mostka. Z tych 36 pacjentek jedynie u 5 (0,3% badanej grupy) stwierdzono obecność przerzutów w węzłach chłonnych zlokalizowanych wzdłuż naczyń piersiowych wewnętrznych. Przytoczone wcześniej przykłady badań Tanis i wsp.¹⁴¹, oraz Leidenius i wsp.¹⁴² pokazują, że u części pacjentek wiedza na temat stanu tych węzłów wpłynęła na zmianę stopnia zaawansowania choroby. Liczba tych chorych była jednak niewielka - 0,8% badanej grupy jak w badaniu fińskim. Ponadto nie zawsze oznaczało to zmianę u nich

postępowania terapeutycznego ustalonego na podstawie innych czynników prognostycznych.

Wśród 71 pacjentek, u których zlokalizowano i usunięto węzeł (węzły) wartowniczy, u 25 zawierał on (one) przerzutowe komórki nowotworowe. Łącznie w grupie tej stwierdzono obecność przerzutów nowotworowych w pachowych węzłach chłonnych u 28 chorych. Wynika z tego, że u 3 chorych zidentyfikowany węzeł (węzły) wartowniczy nie okazał się dobrym przedstawicielem pozostałych węzłów chłonnych pachowych. Na tej podstawie obliczony odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł 10,7%. Wprowadzenie oznaczania węzła wartowniczego jako metody standardowej, wiąże się z podejmowaniem na podstawie jego stanu histologicznego decyzji dotyczącej stopnia zaawansowania raka piersi, oraz ewentualnego postępowania leczniczego. O ile następstwem braku identyfikacji węzła wartowniczego jest konieczność wykonania klasycznej limfadenektomii pachowej, to uzyskanie wyniku fałszywie ujemnego może mieć istotne konsekwencje terapeutyczne dla pacjenta. Zwłaszcza w przypadku niewielkich guzów piersi, sytuacja taka może spowodować, że pacjentka w miejsce następnego leczenia systemowego, np. chemioterapii, zostanie poddana jedynie dalszej obserwacji. Zmniejsza to tym samym jej szanse na wyleczenie. Oznaczanie węzła wartowniczego jest metodą diagnostyczną, która jak każda posiada swoją czułość. W prezentowanym badaniu wyniosła ona 89,3%. Im wyższa jest ta wartość, tym metoda bezpieczniejsza dla pacjenta. Stąd niezwykle istotne jest by przypadki fałszywie ujemne jak najrzadziej miały miejsce. W prezentowanej pracy zdarzenie fałszywie ujemne odnotowano jedynie u 3 pacjentek, stąd trudne jest wiarygodne określenie powodów zaistnienia takiej sytuacji. Martin i wsp.¹⁵⁰ analizując 4117 przypadków kobiet z rakiem piersi, u których przeprowadzono oznaczanie węzła

wartowniczego, a następnie, niezależnie od wyniku, wykonano pełną limfadenektomię pachową, podjęli się określenia związku pojawiania się wyników fałszywie ujemnych z niektórymi czynnikami kliniczno-histopatologicznymi. Dane uzyskano od ponad 300 chirurgów z różnych ośrodków z terenu Stanów Zjednoczonych, i stanowią one, jak dotąd, największy, opublikowany materiał na temat tego problemu. W grupie tej stwierdzono 106 przypadków fałszywie ujemnych oznaczania węzła wartowniczego. Zidentyfikowano 5 czynników określonych jako przedoperacyjne, lub śródoperacyjne, oraz 1 jako pooperacyjny, których obecność w sposób statystycznie istotny wiązała się z większą liczbą wyników fałszywie ujemnych. Są to: 1) średnica guza mniejsza od 2,5 cm; 2) lokalizacja guza w kwadrancie górnio-zewnętrznym; 3) liczba usuniętych węzłów wartowniczych mniejsza niż 2; 4) liczba zajętych przerzutami nowotworowymi węzłów chłonnych pachowych mniejsza niż 2; 5) liczba przypadających na chirurga procedur oznaczania węzła wartowniczego mniejsza niż 4; 6) wykonywanie oznaczeń immunohistochemicznych węzła wartowniczego.

Niektóre z nich, jak lokalizacja zmiany pierwotnej w górnio-zewnętrznym kwadrancie, mogą wpływać na błędną identyfikację węzła chłonnego w podobny sposób, jak wpływają na brak jego identyfikacji. Podanie znacznika do tkanki otaczającej guz, który zlokalizowany jest blisko dołu pachowego może powodować, że zbyt silny sygnał tła maskuje właściwy węzeł wartowniczy (efekt maskowania)¹³⁸. W przypadku podania znacznika wokół otoczki brodawki efekt ten jest marginalizowany. Kolejna obserwacja dotyczyła doświadczenia chirurga wykonującego zabieg. Stwierdzono, że operator, który wykonał poniżej 4 procedur oznaczania węzła wartowniczego ma 11,6% wyników fałszywie ujemnych, podczas gdy po przekroczeniu tej liczby, odsetek wyników fałszywie ujemnych spada do 7,0%. W prezentowanym badaniu

wszystkie przypadki, w których pojawił się wynik fałszywie ujemny znalazły się w grupie pierwszych 30 pacjentek. Zakres ten jest bliższy liczbie podawanej w większości publikacji omawiających problem wystarczającego doświadczenia operatora potrzebnego do standardowego wykonywania procedury oznaczania węzła wartowniczego w raku piersi ¹⁵¹.

Wniosek, że usunięcie więcej niż jednego węzła wartowniczego zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia wyniku fałszywie ujemnego potwierdza obserwacje autorów wcześniejszych doniesień. Camp i wsp. ¹⁵² stwierdzili, że na 120 pacjentek, u których więcej niż jeden węzeł wartowniczy został usunięty, u 25 przerzuty były obecne w węźle chłonnym o największej emisji promieniowania gamma, natomiast u 8 znajdowały się w węzłach wartowniczych o słabszej emisji. Podobnie Tafta i wsp. ¹²⁴ zaobserwowali, że odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł aż 21% w grupie pacjentek, u których usunięto jedynie 1 węzeł wartowniczy, natomiast u pozostałych pacjentek odsetek ten nie przekroczył 9%. W prezentowanym badaniu przyjęto zasadę usuwania, oprócz węzła chłonnego o największej emisji promieniowania, również pozostałych węzłów, które prezentowały, co najmniej 10% wartości emisji promieniowania tego pierwszego. Wszystkie te węzły oznaczano jako wartownicze w kolejności siły sygnału emisji promieniowania, ewentualnie intensywności wybarwienia. U 28 pacjentek usunięto 1 węzeł wartowniczy, u pozostałych 43 więcej niż jeden. W grupie przypadków fałszywie ujemnych, 1 chora miała usunięty 1 węzeł wartowniczy, 2 chore po 2 węzły wartownicze. U 20 chorych, u których zostały zidentyfikowane i usunięte więcej niż 2 węzły wartownicze nie odnotowano wyników fałszywie ujemnych.

Pozostałe 2 z wymienionych czynników określonych jako przedoperacyjne, zasługują na szczególną uwagę, gdyż ich pojawienie się sprzeczne jest z informacjami, jakie

podawane były do tej pory w literaturze. Martin i wsp. ¹⁵⁰ stwierdzili, że odsetek przypadków fałszywie ujemnych wzrasta w grupie pacjentek z guzem o średnicy mniejszej niż 2,5 cm. Przeczą temu doniesienia, między innymi grupy badawczej Japońskiego Towarzystwa Nowotworów Piersi ¹⁵³, czy badaczy z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku ¹⁵⁴. Jednak wyniki prezentowanego badania wydają się potwierdzać te opisane przez Martin i wsp. U 3 pacjentek, u których otrzymano fałszywie ujemny wynik średnica guza nie przekraczała 2 cm. Jeżeli nawet przyjąć, że większość przypadków, w których nie określono w histologii dokładnych wymiarów, miało poniżej 2 cm, to i tak pozostaje grupa 30% - 35% pacjentek ze zmianami większymi od 2 cm. U żadnej z nich nie stwierdzono wyniku fałszywie ujemnego.

Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku obecności masywnych przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. Niektórzy badacze sugerują, że taki stan węzłów chłonnych może niekorzystnie wpływać na oznaczanie węzła wartowniczego, powodując, podobnie jak to ma miejsce w przypadku współczynnika identyfikacji, wzrost odsetka wyników fałszywie ujemnych ^{118, 128, 154, 155}. Przypuszczenie to opiera się na założeniu, że masywne zajęcie węzłów chłonnych przez przerzuty komórek nowotworowych może wiązać się z „zaczopowaniem” głównych szlaków limfatycznych w obrębie węzła chłonnego. Chłonka dostarczana jest naczyniami doprowadzającymi do węzła chłonnego, gdzie przechodzi do zatoki brzeżnej, a następnie przepływa do sznurów zarodkowych, które zawierają dużą liczbę komórek fagocytujących. Pełnią one rolę centrów oczyszczania. Następnie chłonka opuszcza węzeł chłonny naczyniami wyprowadzającymi, które towarzyszą we wnętrzu żyły i tętnicy. Jednak oprócz tej drogi istnieją również bezpośrednie połączenia pomiędzy naczyniami doprowadzającymi i odprowadzającymi w obrębie węzła,

z pominięciem etapu fagocytozy ¹³⁷. Szlak ten może przejąć podstawową rolę transportu dla chłonki w przypadku obecności masywnych przerzutów w węźle chłonnym, co może w konsekwencji prowadzić do nieprawidłowych wyników oznaczania węzła wartowniczego. Teoria taka doprowadziła do propozycji zmiany klasycznej definicji, w której węzeł wartowniczy jest pierwszym węzłem chłonnym, do którego spływa chłonka z obszaru guza, czyli jest to węzeł, w którym jako pierwszy kumulują się również znacznik. Zmieniona definicja węzła wartowniczego uwzględniałaby nie tylko wyznakowane węzły chłonne, ale również te, które w badaniu palpacyjnym przeprowadzonym w trakcie zabiegu wydają się podejrzane o przerzuty ¹⁵⁵. Pozwoliłoby to na zmniejszenie odsetka wyników fałszywie ujemnych. Jakkolwiek propozycja ta wydaje się logiczna i zasadna, to wyniki badania Martin i wsp. ¹⁵⁰ pokazują coś odmiennego. Wśród pacjentek, u których zajęty przez przerzuty był jedynie pojedynczy węzeł chłonny pachowy stwierdzono 11% odsetek wyników fałszywie ujemnych. Natomiast w grupie pacjentek, u których stwierdzono przerzuty w więcej niż 1 węźle chłonnym, odsetek ten wyniósł 5%. W prezentowanym badaniu na 3 przypadki fałszywie ujemne, w 2 stwierdzono jedynie pojedynczy przerzut do pachowego węzła chłonnego, innego niż wartowniczy, natomiast w 1 przypadku pacjentka została włączona do tej grupy jedynie na podstawie obecności mikroprzerutu w pachowych węźle chłonnym. Obraz taki jest potwierdzeniem wniosków wynikających z analizy przeprowadzonej przez Martin i wsp ¹⁵⁰.

Jedyny czynnik określony jako pooperacyjny, który wykazano, że wpływa na odsetek wyników fałszywie ujemnych to zastosowanie oprócz klasycznego badania opartego o barwienie hematoksyliną i eozyną, oznaczeń immunohistochemicznych do poszukiwania mikroognisk przerzutowych w węzłach wartowniczych. Oznaczenia

takie, w przypadku klasycznej limfadenektomii pachowej nie są wykonywane ze względu na koszty i czasochłonność tej procedury. Natomiast w przypadku pojedynczego węzła wartowniczego (ewentualnie kilku) można takie oznaczenia wykonać. 12-letnie obserwacje pacjentek biorących udział w badaniu LUDWIG ¹⁵⁶ wskazują, że mikroprzerzuty w węzłach chłonnych, wykryte przy pomocy technik immunohistochemicznych, są niezależnym czynnikiem prognostycznym nawrotu choroby. Wykonywanie oznaczeń immunohistochemicznych w przypadku węzła wartowniczego ma na celu poprawę czułości metody, oraz poprawę oceny stopnia zaawansowania choroby. Stąd, informacja wynikająca z analizy przeprowadzonej przez Martin i wsp. ¹⁵⁰ o tym, że poszerzenie badania histopatologicznego o oznaczenie immunohistochemiczne węzła wartowniczego powoduje wzrost odsetka wyników fałszywie negatywnych, z pewnością kłóci się z intuicyjnym rozumieniem tego zagadnienia. Zwłaszcza, że wyniki badań niektórych autorów, jak Jakub i wsp. ¹⁵⁷ potwierdzają pozytywną rolę oznaczeń immunohistochemicznych. W prezentowanym badaniu u 1 z 3 pacjentek, które znalazły się w grupie fałszywie ujemnych oznaczeń węzła wartowniczego, stwierdzono mikroprzerzut raka w jednym z 17 usuniętych pozostałych pachowych węzłów chłonnych. Mikroprzerzut ten został jednak wykryty przy pomocy klasycznej techniki barwienia hematoksyliną i eozyną. Pozostałe 6 przypadków stwierdzenia obecności mikroprzerzutów dotyczyło jedynie węzłów wartowniczych. Zostały one wykryte przy pomocy immunohistochemii. Pozostałe węzły chłonne pachowe u tych chorych były wolne od przerzutów komórek nowotworowych. Stąd wydaje się, że należy ostrożnie podchodzić do tej części wyników badania Martin i wsp. ¹⁵⁰, i poczekać z bardziej jednoznacznymi opiniami do czasu publikacji wyników randomizowanych badań nad klinicznym znaczeniem wykonywania oznaczeń immunohistochemicznych w przypadku węzła

wartowniczego. Aktualnie 2 takie badania są w trakcie realizacji. Są to: badanie National Breast and Bowel Project (NSABP) B-32, oraz badanie Z11 American Collage of Surgeons Oncology Group (ACOSOG).

Oznaczanie węzła wartowniczego jest jedną z takich technik, która stanowi niewątpliwie przełom w leczeniu raka piersi, i dotyczy on nie tylko postępowania chirurgicznego. Technika ta wiąże się z nieporównywalnie mniejszym zakresem ingerencji chirurgicznej, jak to ma miejsce w przypadku limfadenektomii pachowej, a pozwala jednocześnie na dokładniejszą ocenę histopatologiczną stopnia zaawansowania choroby. Tak się dzieje, gdy węzeł wartowniczy zawiera przerzuty nowotworowe niewielkich rozmiarów, które są wykrywane przy pomocy technik immunohistochemicznych, które nie są rutynowo stosowane w przypadku klasycznej limfadenektomii. Już w okresie pierwszych badań nad określeniem miejsca i roli węzła wartowniczego, metoda ta budziła ogromne zainteresowanie i nadzieje wśród pacjentek z rakiem piersi. Badacze włoscy z Mediolanu w 2001 roku opublikowali wyniki oznaczania węzła wartowniczego u 373 pacjentek z rakiem piersi, które nie wyraziły zgody na usuwanie pozostałych węzłów chłonnych pachy w przypadku, gdy węzeł wartowniczy nie zawierał przerzutów¹⁵⁸. Podobnie w Stanach Zjednoczonych, gdzie przeprowadzone zostały pionierskie badania nad znaczeniem węzła wartowniczego w raku piersi, wiele oddziałów szpitalnych i praktyk prywatnych zaczyna wprowadzać tę metodę w leczeniu chorych z tym nowotworem, często bez jej weryfikacji w warunkach własnego oddziału¹⁵⁹. Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Piersi ustosunkowało się do tego faktu wydając rekomendacje, w których zaleca się, aby każdy ośrodek, który zamierza wprowadzić oznaczanie węzła wartowniczego do praktyki klinicznej, uzyskał współczynnik identyfikacji powyżej 85%, oraz odsetek wyników fałszywie ujemnych poniżej 5 %¹⁶⁰. Wydaje się, że

uzyskanie współczynnika identyfikacji na tym poziomie jest możliwe przy pomocy różnorodnych technik znakowania. W prezentowanej pracy stosując technikę podwójnego znakowania, z podaniem okołotoczkowym znaczników uzyskano współczynnik identyfikacji wynoszący 89%. Stąd wydaje się, że nie sam współczynnik identyfikacji stanowi problem, lecz precyzyjne określenie celu znakowania układu chłonnego piersi. To wydaje się warunkować wybór najbardziej optymalnego rozwiązania. Podanie znaczników powierzchowne, czyli wokół otoczki brodawki może być wystarczające w przypadku, gdy celem jest oszczędzenie pełnej limfadenektomii pachowej tym pacjentkom, których pachowe węzły chłonne nie zawierają przerzutów nowotworowych. Podanie śródmiąższowe znaczników jest zasadne, gdy celem będzie określenie stopnia zaawansowania choroby na tyle dokładne, na ile jest to tylko możliwe, przez uwidocznienie węzłów wartowniczych w każdej lokalizacji. Natomiast uzyskanie odsetka wyników fałszywie ujemnych poniżej 5%, którego nie udało się osiągnąć w prezentowanym badaniu, z pewnością wiąże się z nabieraniem doświadczenia zespołu w trakcie stosowania tej metody. W prezentowanym badaniu u ostatnich 50 pacjentek nie odnotowano ani jednego przypadku wyniku fałszywie ujemnego. Można przypuszczać, że wraz z rosnącą liczbą zabiegów odsetek wyników fałszywie ujemnych uległby stopniowemu zmniejszeniu.

Rozwój metod identyfikacji węzła wartowniczego nie oznacza, że w każdym przypadku na podstawie jego wyniku będziemy w stanie bezbłędnie określić stopień zaawansowania choroby, oraz prognozować dalszy jej rozwój. Nadal aktualne pozostaje pytanie, czy komórki nowotworowe, tworzące przerzuty w odległych narządach pochodzą bezpośrednio z ogniska pierwotnego, czy też pochodzą ze zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych ^{17, 155}. Zakładając

prawdziwość tej drugiej wersji, zasadność oznaczania węzła wartowniczego jest jak najbardziej słuszna. Wysoka wartość prognostyczna węzła wartowniczego została już potwierdzona w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka ¹⁶¹. Jednak jak wykazał Kułakowski i wsp. ¹⁶² dla tego samego nowotworu zlokalizowanego na obszarze tułowia, aż w 10% przypadków dochodzi do powstania przerzutów odległych bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych. Stąd wydaje się, że ocena szlaków rozprzestrzeniania się nowotworu złośliwego jest złożonym zagadnieniem, a precyzyjne oznaczanie węzła wartowniczego jest jednym z narzędzi umożliwiających jego rozwiązanie.

6. Wnioski.

1. Zastosowanie łącznie obu technik znakowania układu chłonnego gruczołu piersiowego, tj. techniki barwnikowej oraz izotopowej z podaniem znaczników podskórnym, wokół otoczki brodawki sutkowej, pozwala na identyfikację węzła wartowniczego, zlokalizowanego w obrębie dołu pachowego w raku piersi.
2. W przypadku chorych, u których wykonano uprzednio otwartą biopsję chirurgiczną, wydaje się, że metoda znakowania układu chłonnego piersi z podaniem znaczników podskórnym, wokół otoczki brodawki sutkowej, może wiązać się z większą liczbą niepowodzeń identyfikacji węzła wartowniczego, związaną z przecięciem powierzchniowych szlaków chłonnych
3. Stwierdzono, że takie czynniki kliniczne i histopatologiczne jak: wiek pacjentek, lokalizacja guza, jego wielkość, obecność innych ognisk nowotworowych w obrębie tego samego kwadrantu piersi, stopień zróżnicowania histologicznego guza, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych, oraz stan receptorów estrogenowych i progesteronowych, jak i ekspresja HER2/neu nie wpływają na stopień powodzenia identyfikacji węzła wartowniczego zastosowaną w badaniu techniką znakowania układu chłonnego piersi.

7. Aneks.

7.1. Anatomia układu chłonnego dołu pachowego ^{39, 163, 164, 165}.

Włóknisto-tłuszczowa tkanka łączna dołu pachowego zawiera węzły chłonne, które zbierają chłonkę z obszaru kończyny górnej, przednio-bocznej ściany klatki piersiowej (w tym gruczołu piersiowego), górnej części ściany brzucha (do wysokości pępka), oraz z okolicy grzbietowej tułowia. Podział, anatomiczny i chirurgiczny pachowych węzłów chłonnych różni się w pewnym stopniu między sobą, jednak w obu przypadkach wyróżnia się 3 przestrzenie dołu pachowego.

Anatomicznie wyróżnia się 5 podstawowych grup węzłów chłonnych pachowych, a ich rozmieszczenie odzwierciedla piramidowy kształt dołu pachowego:

1. Węzły pachowe piersiowe (przednie) (*nodi lymphatici axillares pectorales*) – przylegają do przyśrodkowej ściany jamy pachowej, zwykle w liczbie 4-5, układając się wzdłuż brzegu wolnego mięśnia piersiowego większego, towarzyszą naczyniom piersiowym bocznym. Grupa ta nazywana jest również *węzłami Sorgiusa*. Węzły te otrzymują przede wszystkim chłonkę z bocznych i centralnych obszarów gruczołu piersiowego. W grupie tych węzłów można również wyróżnić podgrupę węzłów chłonnych piersiowo-nabrzuszných (*nodi lymphatici thoraco-epigastrici*), które układają się na powięzi mięśnia zębatego przedniego wzdłuż nerwu piersiowego długiego, w liczbie 2-6. Obszar ich drenażu obejmuje, podobnie jak żyły piersiowo-nabrzuszných, której

towarzyszą, dolną część gruczołu piersiowego i górną część ściany brzucha. Do grupy węzłów piersiowych zalicza się również kilka węzłów chłonnych (2-3) leżących pomiędzy mięśniami piersiowymi (*nodi lymphatici interpectoriales*). Inaczej węzły te są nazywane *węzłami Rottera*. Otrzymują one chłonkę z górnych części gruczołu piersiowego.

2. Węzły pachowe boczne (ramienne) (*nodi lymphatici axillares laterales*) – leżą przyśrodkowo i do tyłu od dolnej części żyły pachowej, w liczbie 3-5, i stanowią główną grupę węzłów chłonnych otrzymujących chłonkę z całej kończyny górnej.
3. Węzły pachowe podłopatkowe (tylne) (*nodi lymphatici axillares subscapulares*) – towarzyszą w liczbie 4-6 naczyniom piersiowo-grzbietowym i podłopatkowym. Drenują chłonkę z okolicy grzbietowej tułowia.
4. Węzły chłonne pachowe środkowe (*nodi lymphatici axillares centrales*) – węzły te w liczbie 3-5, zazwyczaj duże lokalizują się w środkowej części pachy i otrzymują naczynia doprowadzające z trzech wymienionych grup węzłów chłonnych pachowych, tj.: piersiowych, bocznych i podłopatkowych.
5. Węzły chłonne pachowe szczytowe (podobojczykowe) (*nodi lymphatici axillares apicales*) – położone są u wierzchołka piramidy pachowej, po przyśrodkowej stronie żyły pachowej. Otrzymują chłonkę przede wszystkim z węzłów pachowych środkowych, która następnie jest dalej odprowadzana do pnia podobojczykowego, który znajduje ujście do żyły szyjnej wewnętrznej lub podobojczykowej, lub też połączenia tych dwóch naczyń.

Podział chirurgiczny węzłów chłonnych pachowych na 3 poziomy oparty jest o ich sąsiedztwo względem mięśnia piersiowego mniejszego. Poziom I, najbardziej liczny, zawiera węzły chłonne leżące przyśrodkowo do brzegu mięśnia najszerzego grzbietu, oraz bocznie od bocznego brzegu mięśnia piersiowego mniejszego. Należą tu grupy węzłów chłonnych pachowych: piersiowych, bocznych, podłopatkowych. Poziom II zawiera węzły chłonne zlokalizowane do tyłu od mięśnia piersiowego mniejszego. Tu znajduje się węzły chłonne pachowe środkowe oraz część węzłów chłonnych podobojczykowych. Poziom III zawiera pozostałe węzły chłonne szczytowe, zlokalizowane pomiędzy przyśrodkowym brzegiem mięśnia piersiowego mniejszego, a więzadłem żebrowo-obojczykowym (Halsted'a).

7.2. Klasyfikacja TNM.

VI Edycja Klasyfikacji TNM dla określenia stopnia zaawansowania raka piersi (za „Współczesna diagnostyka patomorfologiczna zmian nowotworowych w piersi” WT Olszewski, WP Olszewski, A Mrozkowiak ¹⁶⁶):

Guz pierwotny (T)

Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (carcinoma in situ)
T1	Guz ≤ 2 cm w największym rozmiarze
T2	Guz > 2.0 cm ale nie > 5.0 cm w największym wymiarze
T3	Guz > 5.0 cm w największym wymiarze
T4	Guz każdego rozmiaru z bezpośrednim zajęciem: -klatki piersiowej -skóry

Regionalne węzły chłonne (N)

Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Regionalne węzły chłonne bez przerzutów
N1	Przerzut (przerzuty) w ruchomych węzłach chłonnych pachowych po tej samej stronie

- N2 Przerzuty po tej samej stronie w węzłach chłonnych pachowych nieruchomych, zespolonych, lub też stwierdzone klinicznie * węzły chłonne piersiowe wewnętrzne w przypadku nie stwierdzenia klinicznie cech przerzutów do węzłów chłonnych pachowych
- N2a Przerzut po tej samej stronie w węzłach chłonnych pachowych, które są zespolone ze sobą, lub z innymi strukturami anatomicznymi
- N2b Przerzut w klinicznie * wykazanych zmianach w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po tej samej stronie przy jednoczesnym braku cech przerzutów do węzłów chłonnych pachowych
- N3 Przerzuty do węzła (węzłów) podobojczykowych po tej samej stronie, lub klinicznie * wykazanych zmianach w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po tej samej stronie i klinicznie stwierdzanych przerzutach w węzłach chłonnych pachowych po tej samej stronie, lub też przerzuty do węzła (węzłów) chłonnego nadobojczykowego ze zmianami lub bez w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych lub pachowych
- N3a Przerzuty po tej samej stronie w węźle (węzłach) chłonnym podobojczykowym i węźle (węzłach) chłonnym pachowym
- N3b Przerzuty po tej samej stronie w węźle (węzłach) chłonnym piersiowym wewnętrznym i pachowym (pachowych)
- N3c Przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych po tej samej stronie

* Wykryte technikami wizualizacji (z wyłączeniem scyntygrafii), lub badaniem klinicznym.

Regionalne węzły chłonne (pN) *

pNx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
pN0	Nie stwierdzono przerzutu badaniem histopatologicznym, nie dokonano dodatkowych badań w kierunku izolowanych komórek nowotworowych †
pN0(i-)	Nie stwierdzono przerzutu badaniem histopatologicznym, badanie IHC * ujemne
pN0(i+)	Nie stwierdzono przerzutu badaniem histopatologicznym, dodatnie badanie IHC, ogniska IHC+ mniejsze niż 0,2 mm
pN0(mol-)	Nie stwierdzono przerzutu badaniem histopatologicznym, ujemny wynik badania molekularnego (RT-PCR)
pN0(mol+)	Nie stwierdzono przerzutu badaniem histopatologicznym, dodatni wynik badania molekularnego (RT-PCR)
pN1mi	Mikroprzerzut (ponad 0,2 mm, mniej niż 2 mm)
pN1	Przerzut w jednym do trzech węzłów chłonnych pachowych i/lub piersiowych wewnętrznych z mikroskopowo stwierdzonym w węźle wartowniczym, ale bez cech klinicznych ‡
pN1a	Przerzuty w jednym do trzech węzłów chłonnych pachowych
pN1b	Przerzut w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych stwierdzonych badaniem mikroskopowym usuniętego węzła wartowniczego bez cech klinicznych

* Klasyfikacja jest oparta o resekowane węzły chłonne z węzłem wartowniczym lub bez niego. Klasyfikacja oparta wyłącznie o ocenę węzła wartowniczego bez następowej resekcji węzłów chłonnych pachowych jest określana jako (sn) z uwagi na określenie *sentinel lymph node* (np. pN0 (i+)(sn)).

† Określenie „izolowane komórki nowotworowe” odnosi się do pojedynczych komórek lub małych grup komórek nowotworowych nie większych niż 0,2 mm, zwykle wykrywanych badaniem immunohistochemicznym, lub technikami biologii molekularnej, ale które mogą być również zweryfikowane barwieniem hematoksyliną i eozyną. Izolowane komórki nie wykazują zwykle cech aktywności przerzutowej (np. proliferacji, lub reakcji ze strony podścieliska).

* IHC- immunohistochemia

‡ Nie wykryty technikami wizualizacji (wyłączając limfocytyografię), lub badaniem klinicznym.

- pN1c Przerzuty od jednego do trzech węzłów chłonnych pachowych i węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych z mikroskopowo rozpoznaniem zmiany w usuniętym węźle chłonnym wartowniczym *
- pN2 Przerzuty w od czterech do dziewięciu węzłów chłonnych, lub stwierdzone klinicznie węzły chłonne piersiowe wewnętrzne w przypadku nie stwierdzania przerzutów w węzłach chłonnych pachowych
- pN2a Przerzuty w czterech do dziewięciu węzłach chłonnych pachowych (choć jedno z ognisk przerzutowych > 2.0 mm)
- pN2b Przerzuty stwierdzone klinicznieⁱ w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku cech przerzutów w węzłach chłonnych pachowych
- pN3 Przerzuty w dziesięciu lub więcej węzłach chłonnych pachowych, lub węzłach chłonnych podobojczykowych, lub klinicznie stwierdzanych przerzutach w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy stwierdzeniu jednego lub więcej przerzutowo zamienionego węzła chłonnego pachowego, lub w trzech lub więcej węzłach pachowych przy klinicznie ujemnych mikroskopowo przerzutach do węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych; lub w węzłach nadobojczykowych po tej samej stronie
- pN3a Przerzuty w dziesięciu lub więcej węzłach chłonnych pachowych (przynajmniej jedno ognisko ponad 2,0 mm), lub przerzut do węzłów podobojczykowych

* Jeżeli z towarzyszącymi trzema lub więcej dodatkowymi węzłami chłonnymi to węzły chłonne piersiowe wewnętrzne są określane jako pN3b dla podkreślenia obciążenia masą nowotworu.

pN3b Przerzuty stwierdzone klinicznie w węzłach chłonnych piersiowych po tej samej stronie i przerzuty w jednym lub więcej węzłach chłonnych pachowych; lub przerzuty w więcej niż trzech węzłach chłonnych pachowych i mikroskopowo stwierdzonej zmianie przerzutowej w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych usuniętego węzła wartowniczego bez cech klinicznych zmiany

pN3c Przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych po tej samej stronie

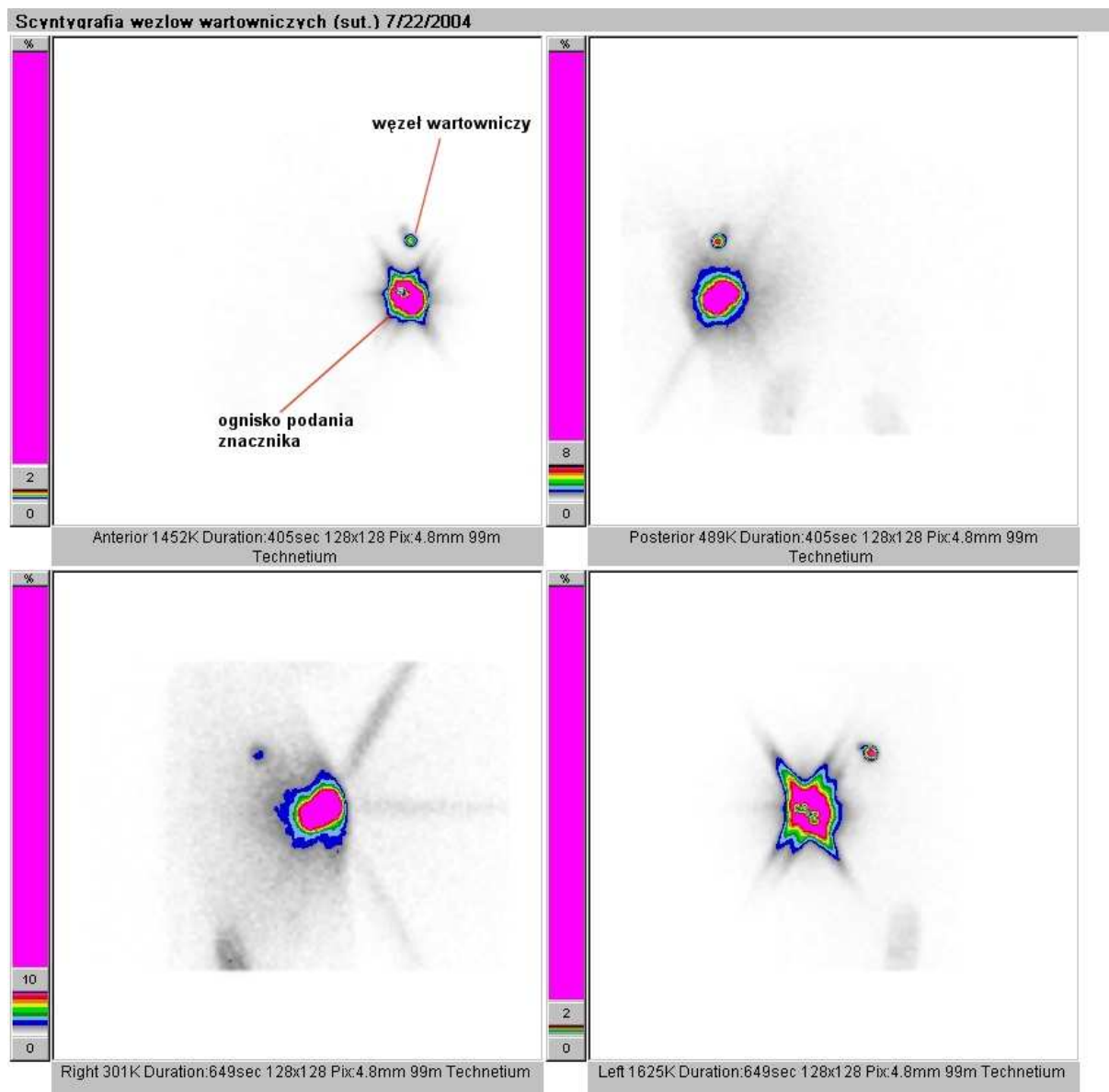
Przerzuty odległe (M)

Mx Odległy przerzut nie może być oceniony

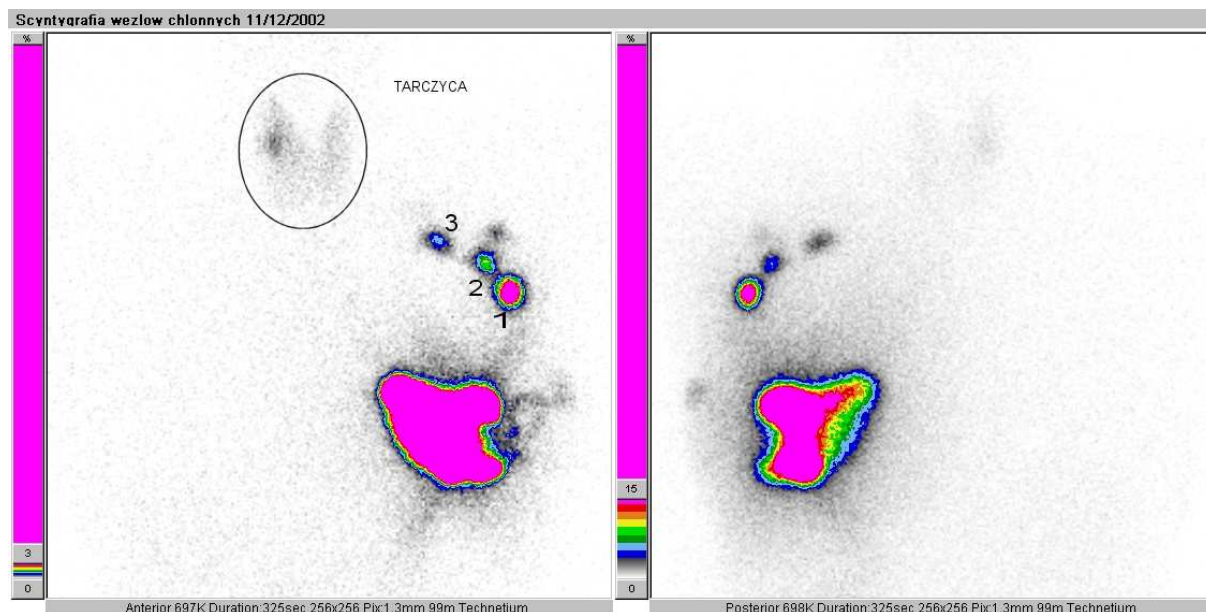
M0 Nie stwierdza się odległego przerzutu

M1 Stwierdza się odległy przerzut

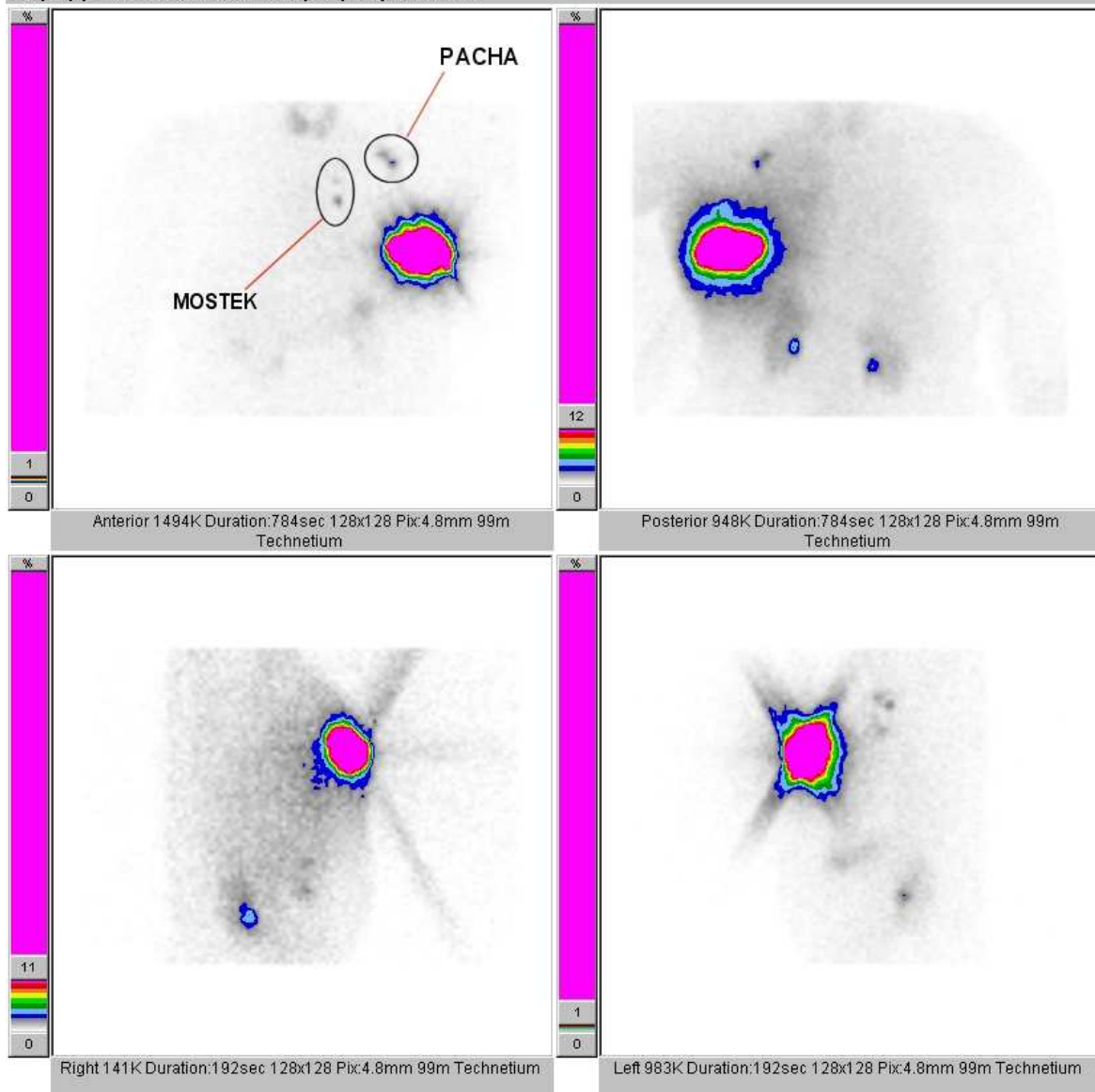
7.3. Przykłady wyników limfoscycyigrafii układu chłonnego gruczołu piersiowego.



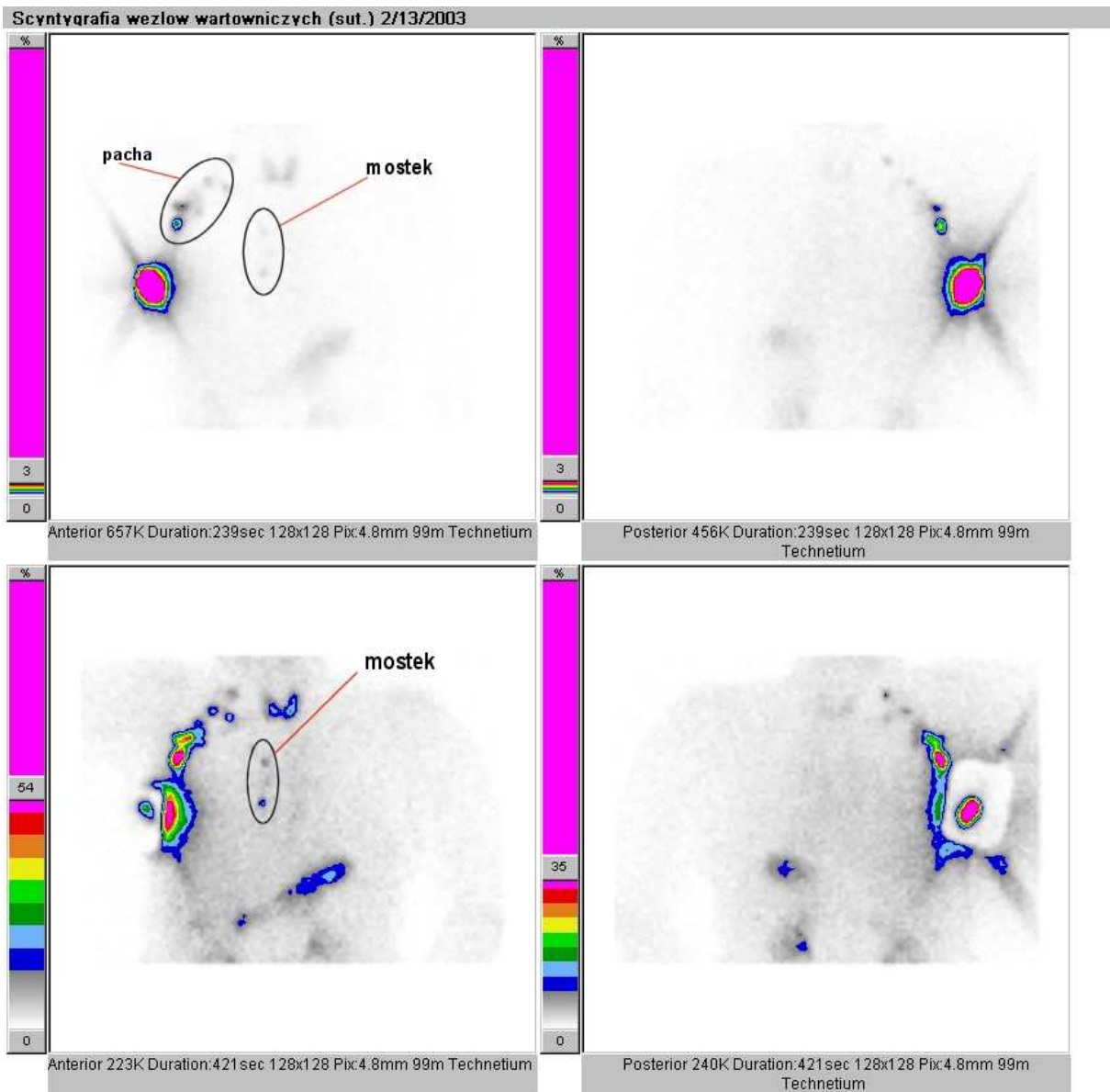
Rycina 1. Przykład wyniku scyntyigrafii węzłów chłonnych u 48-letniej pacjentki z guzem wielkości 2,5 cm zlokalizowanym w górno-zewnętrzny kwadrancie piersi lewej. Widoczne ognisko podania znacznika radioaktywnego oraz drugie ognisko zwiększonej radioaktywności w rzucie węzłów chłonnych pachowych odpowiadające węzłowi wartowniczemu. Badanie przeprowadzono w pozycji pacjentki na wznak. 2 górne obrazy przedstawiają odczyt uzyskany w projekcji przednio-tylnej; 2 dolne obrazy w projekcji bocznej.



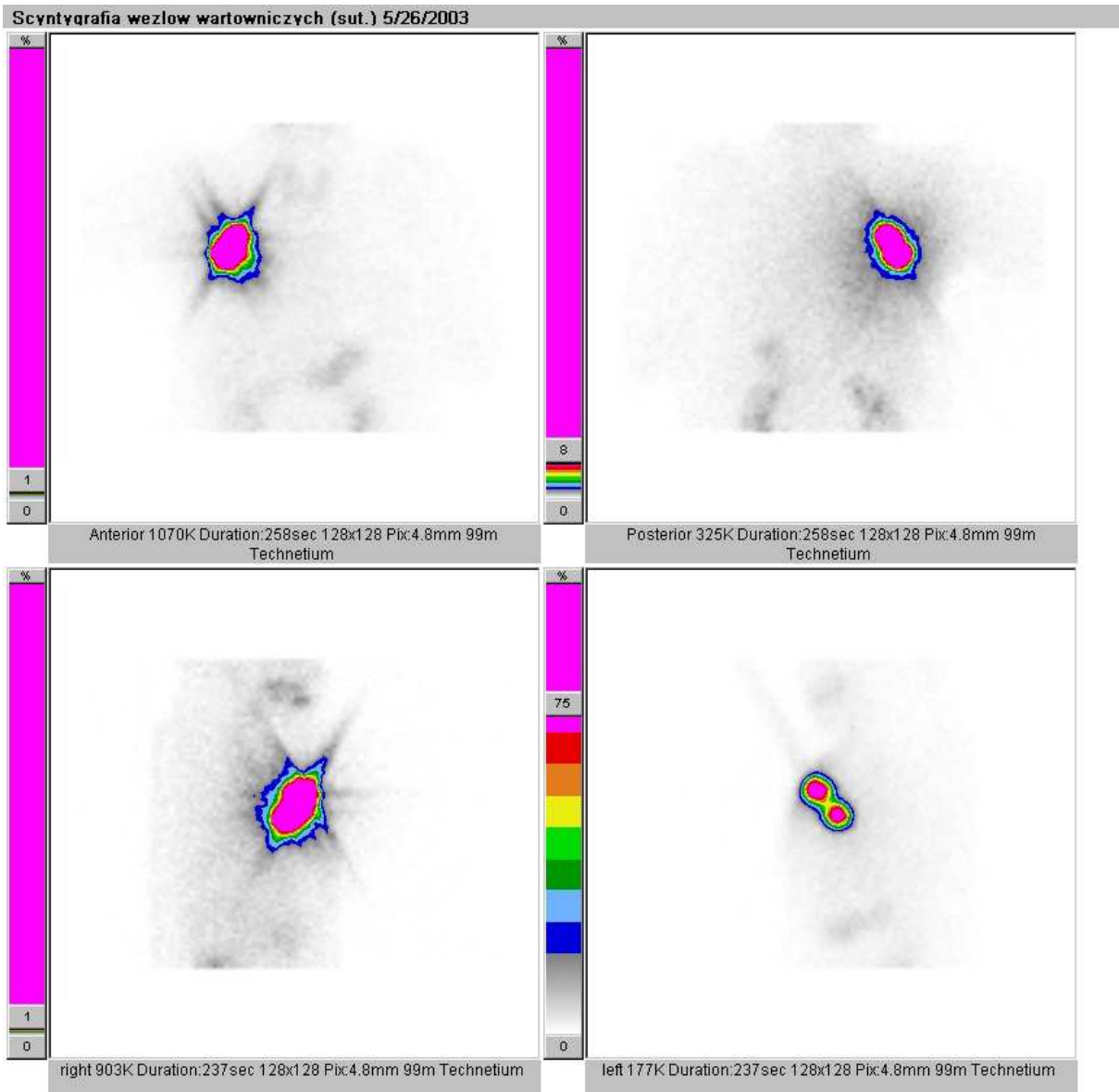
Rycina 2. Przykład wyniku scyntygrafii węzłów chłonnych u 41-letniej pacjentki po chirurgicznej biopsji otwartej (pierwotny wymiar guza - 2 cm) w kwadrancie górnowo-wewnętrzny piersi lewej. Niekiedy znacznik radioaktywny lokalizuje się w kilku kolejnych węzłach chłonnych. Tu: widoczne, poza ogniskiem podania znacznika, 3 miejsca zwiększonej aktywności promieniotwórczej, odpowiadające 3 kolejnym węzłom wartowniczym (oznaczone jako 1,2,3), zlokalizowanym w obrębie lewej pachy.



Rycina 3. Przykład wyniku scyntygrafii węzłów chłonnych u 59 letniej pacjentki z guzem wielkości 3 cm, zlokalizowanym na pograniczu kwadrantów wewnętrznych piersi lewej. Widoczne ognisko zwiększonej radioaktywności w okolicy pachy lewej, drugie, o nieco mniejszym natężeniu, w okolicy zamostkowej. Był to jeden z dwóch przypadków, gdzie zaobserwowano spływ do węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych.



Rycina 4. Drugi przypadek spływu chłonki do węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych u 69 letniej pacjentki z guzem wielkości 2 cm zlokalizowanym na pograniczu kwadrantów zewnętrznych piersi prawej.



Rycina 5. Wynik scyntygrafii węzłów chłonnych u 65 letniej pacjentki po chirurgicznej biopsji otwartej w kwadrancie górno-zewnętrzny piersi prawej. Nie uwidoczniło przejścia znacznika radioaktywnego z miejsca podania do węzłów chłonnych. Śródoperacyjne poszukiwania węzła wartowniczego przy pomocy sondy ręcznej, oraz metody barwnikowej również nie przyniosły rezultatów.

8. Streszczenie.

Przeprowadzono badanie, w którym poszukiwanie węzła wartowniczego u chorych na raka piersi oparte było o protokół znakowania układu chłonnego wykorzystujący 2 techniki: barwnikową i izotopową z podaniem znaczników podskórnym, wokół otoczki brodawki sutkowej, uzupełnione o przedoperacyjne badanie scyntygraficzne układu chłonnego piersi. Wybór technik znakowania, samych znaczników, oraz miejsca i sposobu ich podania podyktowany był anatomią układu chłonnego gruczołu piersiowego.

Głównym celem pracy była ocena skuteczności zastosowania połączonych technik, tj. barwnikowej i izotopowej, z podaniem znaczników podskórnym, wokół otoczki brodawki sutkowej, w identyfikacji węzła chłonnego wartowniczego w raku piersi. Ponadto, dodatkowym celem poznawczym pracy jest próba określenia wpływu na powodzenie identyfikacji węzła wartowniczego opisanymi technikami takich czynników klinicznych i histopatologicznych jak: wiek pacjentek, sposób uzyskania materiału do przedoperacyjnego badania histopatologicznego, lokalizacja guza, wielkość guza, obecność innych ognisk nowotworowych w piersi, stopień zróżnicowania histologicznego guza, stan receptorów estrogenowych i progesteronowych, ekspresja HER2/neu, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych.

Badaniem objęto 80 kobiet w wieku 33-79 lat, z pierwotnym, inwazyjnym rakiem piersi, o średnicy do 5 cm, potwierdzonym badaniem histopatologicznym. Podstawą kwalifikacji do badania był brak w badaniu klinicznym przerzutów nowotworowych do regionalnych węzłów chłonnych. Jako znacznik w metodzie

izotopowej wykorzystano roztwór koloidowy albumin (Nanocoll®), znakowany ^{99m}Tc o aktywności 50MBq. U każdej pacjentki wykonano limfoscintyografię układu chłonnego piersi. Jako znacznik w metodzie barwnikowej zastosowano preparat Patent Blau V®, podawany od 8 do 10 minut przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego, w identyczny sposób jak radiokoloid. Wszystkie usunięte węzły chłonne były badane histopatologicznie przy pomocy klasycznej metody barwienia. W przypadku węzłów wartowniczych były dodatkowo wykonywane oznaczenia immunohistochemiczne w celu stwierdzenia drobnych ognisk i komórek nowotworowych wykazujących pozytywną reakcję na cytokeratynę.

Identyfikacja węzła wartowniczego powiodła się w 71 (88,75%) przypadkach. W 64 (80,0%) przypadkach węzeł wartowniczy został zidentyfikowany przy pomocy obu technik. W 7 (9,85%) przypadkach śródoperacyjna identyfikacja węzła wartowniczego powiodła się jedynie przy pomocy jednej z technik znakowania. Analizując wpływ czynników klinicznych i histopatologicznych na powodzenie identyfikacji węzła wartowniczego stwierdzono, że statystycznie istotne znaczenie miał rodzaj przeprowadzonej inwazyjnej diagnostyki przedoperacyjnej. U 9 chorych, u których nie udało się zidentyfikować węzła wartowniczego dwukrotnie częściej zastosowana została otwarta biopsja chirurgiczna. Wśród 71 pacjentek, u których zidentyfikowano węzeł wartowniczy, w 25 przypadkach zawierał on przerzuty nowotworowe. W 13 (18,3%) przypadkach węzeł wartowniczy był jedynym węzłem chłonnym w obrębie pachy zawierającym przerzuty lub mikroprzerzuty nowotworowe. W 3 przypadkach węzeł wartowniczy nie zawierał przerzutów nowotworowych, natomiast zostały one stwierdzone w pozostałych, usuniętych węzłach chłonnych pachowych. Obliczona na tej podstawie czułość wyniosła 89,3%, ujemna wartość predykcyjna 93,5%, natomiast odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł 10,7%.

Stwierdzono, że znakowania układu chłonnego gruczołu piersiowego, tj. techniki barwnikowej oraz izotopowej z podaniem znaczników podskórnice, wokół otoczki brodawki sutkowej, pozwala na identyfikację węzła wartowniczego, zlokalizowanego w obrębie dołu pachowego w raku piersi.

Zaobserwowano, że w przypadku chorych, u których wykonano uprzednio otwartą biopsję chirurgiczną, wydaje się, że metoda znakowania układu chłonnego piersi z podaniem znaczników podskórnice, wokół otoczki brodawki sutkowej, może wiązać się z większą liczbą niepowodzeń identyfikacji węzła wartowniczego, związaną z przecięciem powierzchniowych szlaków chłonnych.

Ponadto stwierdzono, że pozostałe analizowane czynniki kliniczne i histopatologiczne, jak: wiek pacjentek, lokalizacja guza, jego wielkość, obecność innych ognisk nowotworowych w obrębie tego samego kwadrantu piersi, stopień zróżnicowania histologicznego guza, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych, oraz stan receptorów estrogenowych i progesteronowych, jak i ekspresja HER2/neu, nie wpływają na stopień powodzenia identyfikacji węzła wartowniczego zastosowaną w badaniu techniką znakowania układu chłonnego piersi.

9. Abstract.

According to the majority of cancer registers published in the world, breast cancer is the most frequent woman malignancy. The most important treatment management of early breast cancer is surgery. While in such cases breast-conserving procedure becomes increasingly used instead of mastectomy, axillary lymphadenectomy still remains obligatory for all kinds of surgery in breast cancer patients. In early 1990's reports appeared that signalled the possibility of mapping the "sentinel lymph node" instead of total axillary dissection. The sentinel lymph node is hypothetically the first of the loco-regional lymph nodes which collects lymph (possibly including tumor cells) from the tumor. Therefore negative sentinel lymph node should indicate that the remaining axillary lymph nodes are also free from metastasis. Thus, patients with negative sentinel lymph node could be spared axillary lymphadenectomy. However, the techniques used for sentinel lymph node mapping have not been standardized.

Therefore, it was decided to conduct a study using two mapping techniques for sentinel lymph node detection: the dye and the radioactive, with subcutaneous periareolar tracer injection. Anatomy of breast lymphatic system was pivotal for the choice of techniques, the kind of tracers and the way and place of injection.

The aim of the study is the assessment of the efficacy of sentinel lymph node detection in breast cancer by using both techniques, the dye and the radioactive, with subcutaneous periareolar tracer injection. An additional, cognitive purpose of the study is an attempt to determine the significance for the successful sentinel lymph node detection of such clinical and pathological factors as: patients' age, preoperative

diagnostic management, size and localization of the tumor, multifocality, histological grade, estrogen/progesteron receptor status, HER 2/neu overexpression, remaining lymph node status.

80 women aged 33-79 years, with primary, invasive breast cancer, histologically proved, of diameter less than 5 cm, were entered into the study. The principal condition for entering a patient into the study was clinically negative loco-regional lymph nodes status. In the radioactive technique albumin colloid (Nanocoll[®]) labeled with ^{99m}Tc of 50 MBq activity was used as tracer. It was injected subcutaneously periareolarly, into breast quadrant where tumor was located, 4 to 6 hours before surgery. Then lymphoscintigraphy was performed in every case. Patent Blue V[®], used as a tracer in the dye technique, was injected in the same manner as radioactive tracer, 8 to 10 minutes before surgery. Sentinel lymph node biopsy was always performed at the start of surgery, followed by axillary lymphadenectomy. All harvested lymph nodes were examined by hematoxylin/ eosin staining. In addition, for sentinel lymph nodes positive reaction to cytokeratin was evaluated by immunohistochemistry to find isolated tumor cells or micrometastases.

Sentinel lymph node identification was successful in 71 (88,75 %) cases. Using both techniques proved successfully in sentinel lymph node detection in 64 (80,0 %). Using one mapping technique only was found successful in intraoperative sentinel lymph node detection in 7 (9,85 %) cases. Statistical analysis demonstrated that out of the clinical and pathological factors considered, the type of preoperative management is statistically significant for sentinel lymph node identification rate. Surgical excisional biopsy was used twice as frequently in the group of 9 patients where the sentinel lymph node was not identified. Based on pathological reports of dissected lymph nodes, it was stated that in 25 patients sentinel lymph nodes were

positive. Moreover, in 13 (18,3 %) patients the sentinel was the only positive axillary lymph node collecting metastasis or micrometastasis. The sentinel lymph node was negative in 3 patients, but metastases were found in other axillary lymph nodes. Thus, sensitivity was 89,3 %, specificity - 100%, positive predictive value - 100 %, negative predictive value - 93,5 %, and false negative rate 10,7 %. The group of false negative results was too small to draw any statistically significant conclusions concerning clinical and pathological features that might have affected them.

In conclusion, it was stated that using both techniques, the dye technique and the radioactive technique, with subcutaneous periareolar tracer injection, the sentinel lymph node can be successfully identified in armpit region in breast cancer.

The mapping of breast lymphatic system with subcutaneous periareolar tracer injection following excisional surgical biopsy may be related to lower identification rate of sentinel lymph node due to the cutting of superficial lymphatic pathways.

Furthermore, it was stated that other clinical and pathological factors such as age, preoperative diagnostic management, tumor size and its localization, multifocality, histological grade, estrogen/progesteron receptor status, HER 2/neu overexpression, have no influence upon successful sentinel lymph node detection with the mapping techniques used in the study.

10. Piśmiennictwo.

-
- ¹ Guidelines for International Breast Health and Cancer Control. The Breast Journal, Jan/Feb 2006 Supplement
- ² Ferley J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. The GLOBOCAN 2002 Software and Database Version 2.0, built September 2004
- ³ Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej- Curie. Warszawa 2005r.
- ⁴ Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej- Curie. Warszawa. 2006
- ⁵ Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Mortality - All COD, Public-Use With State, Total U.S. (1969-2004), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2007. Underlying mortality data provided by NCHS (www.cdc.gov/nchs).
- ⁶ Tyczynski JF, Bray F, Parkin DM. Breast Cancer in Europe. ENCR Cancer Facts Sheets. 2002, Dec. Vol.2
- ⁷ Mills GB, Rieger PT. Genetic Predisposition to breast cancer. In Breast Cancer ed. Hunt KK, Robb GL, Strom EA, Ueno NT. MD Anderson Cancer Care series. Springer 2001
- ⁸ Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 1371-87
- ⁹ Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, Rotmensz N, et al. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. Lancet. 2002; 359: 1122-24
- ¹⁰ Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet. 1998; 352: 98-101

-
- ¹¹ First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): A randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817-824
- ¹² Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2001; 65: 125-34
- ¹³ Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300
- ¹⁴ Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet.* 2005; 365: 1727-41
- ¹⁵ Adair F, Berg J, Joubert L. Long term follow-up of breast cancer patients: the thirty- year report. *Cancer* 1974; 33:1145-50
- ¹⁶ Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet.* 1993; 341:973-8
- ¹⁷ Wittekind Ch. Diagnosis and staging of lymph node metastasis. [W]: Lymphatic metastasis and sentinel lymphonodectomy. [Ed]: Schlag P.M, Veronesi U. Springer. 2000
- ¹⁸ Turner- Warwick R. The lymphatics of the breast. *Br J Surg.* 1959; 46: 574-82
- ¹⁹ Cabanas RM. The concept of the sentinel lymph node. [W]: Lymphatic metastasis and sentinel lymphonodectomy. [Ed]: Schlag P.M, Veronesi U. Springer. 2000
- ²⁰ Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977; 39: 456- 466
- ²¹ Morton DL, Wen JH, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992; 127: 392- 399
- ²² Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol.* 1993; 2: 137-143
- ²³ Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993; 2: 335-339
- ²⁴ Rodier JF, Janser JC. Surgical technical details improving sentinel node identification in breast cancer. *Oncol Reports.* 1997; 4: 281- 283

-
- ²⁵ Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am.* 1997; 3: 336- 340
- ²⁶ Krag DN, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. *N Eng J Med.* 1998; 339: 941- 946
- ²⁷ Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, et al. Gamma probe guided resection of the sentinel node in breast cancer. *Am Surg.* 1998; 64: 666- 668
- ²⁸ Reuhl T, Kaisers H, Markwardt J, et al. Axillary node removal in clinical node- negative breast carcinoma. Can its indication be individualized by sentinel node detection? *Dtsch Med Wochenschr.* 1998; 123: 583- 7
- ²⁹ Sappey MPC. Injection preparation et conservation des vaisseaux lymphatiques. These pour le doctorat en medicine, no 241. Paris. Rignoux Imprimeur de la Faculte de Medecine; 1834; za Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biosy. *Am Coll Surg.* 2001; 192: 399- 409
- ³⁰ Rouviere H. Anatomie des Lymphatiques de L'Homme. Masson et C^{ie} editeurs. 1932 (księgozbiór Katedry Anatomii Collegium Medicum UJ, Kraków)
- ³¹ Cruikshank WC. The anatomy of the absorbing vessels of the human body. London.G. Nicol. 1786; Mascagni P. Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia. Siena: P. Carli. 1787- za Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biosy. *Am Coll Surg.* 2001; 192: 399- 409
- ³² De Moulin D. A short history of breast cancer. Boston: Martinus Nijhoff Publishers; 1983
- ³³ Haagensen CD. Lymphatics of the breast. Philadelphia: WB Saunders Company; 1972: 300- 387
- ³⁴ Vendrell- Torne E, Setoain- Quinquer J, Domenach- Torne FM. Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. *J Nucl Med.* 1972; 11: 801- 805
- ³⁵ Grossman F. Ueber die axillaren Lymphdrusen. Inaug. Dissert. Berlin: 1896; Rotter J. Zur topographie des mammacarcinoms. *Arch f Klin Chir.* 1899; 58: 346- za Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biosy. *Am Coll Surg.* 2001; 192: 399- 409
- ³⁶ Mornard P. Etude anatomique des lymphatiques de la mammelle, Au point de vue d l'extension lymphatique des cancers. *Rev Chir.* 1919; 51: 462- za Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al.

Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biosy. *Am Coll Surg.* 2001; 192: 399- 409

³⁷ Ege GN. Internal mammary lymphoscintigraphy. The rationale, technique, interpretation and clinical application: a review based on 848 cases. *Radiology.* 1976; 118: 101-7

³⁸ Bednarek J, Kociałkowski K, Sowiński J, I wsp. Warianty skrzyżowanego przepływu chłonki pomiędzy łańcuchami przymostkowych węzłów chłonnych u chorych na raka sutka. *Gin Pol.* 1991; 62: 221- 225

³⁹ Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer.* 1955; 8: 776- 8

⁴⁰ Kułakowski A. The history of development and perspectives of breast cancer surgery. *Przegląd Lekarski.* 2000; 57 Supl 5: 110- 12

⁴¹ Jassem J. Historia leczenia raka sutka; [W]: Rak sutka, podręcznik dla studentów i lekarzy. Springer PWN, Warszawa. Wydanie I. 1998

⁴² Koszarowski T, Klein Andrzej, Kołodziejski T, Kułakowski A. Badania możliwości zupełnego wyleczenia raka sutka w zależności od stosowanego sposobu operacji. *Nowotwory;*1967: 938

⁴³ Koszarowski T. Nowotwory sutka. [W]: Chirurgia Onkologiczna. PZWL. Warszawa 1972. Wydanie I.

⁴⁴ Urban J. Management of operable breast cancer: the surgeon's view. *Cancer.* 1978; 42: 2066-77

⁴⁵ Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer.* 1981; 47: 170-5

⁴⁶ Morrow M, Foster R. Staging of breast cancer: a new rationale for internal mammary node biopsy. *Arch Surg.* 1981; 116: 748-51

⁴⁷ Harris JR, Morrow M. Local management of invasive breast cancer. [W]: Diseases of the breast. Lippincott- Raven. 1996

⁴⁸ Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast. Criteria of operability. *Ann Surg.* 1943; 118: 859

⁴⁹ Turner L, Swindell R, Bell W. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 1981; 63: 239-243

-
- ⁵⁰ Maddox W, Carpenter J, Laws H, et al. A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg.* 1983; 198: 207-212
- ⁵¹ Jassem J, Hall E, Coombs RC, Buss J, Gibson L. Metody chirurgicznego leczenia wczesnego raka piersi w międzynarodowym badaniu klinicznym IES. *Nowotwory.* 2005; 55: Suppl 2
- ⁵² Hirsch J. Radiumchirurgie des Brustkrebses. *Dtsch Med. Wochenschr.* 1927; 53: 1419- 21 za: Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et. al. Twenty-Year follow-up of randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1227-32
- ⁵³ Keynes G. Conservative treatment of cancer of the breast. *BMJ.* 1937; 2: 643-7, za: Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et. al. Twenty-Year follow-up of randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1227-32
- ⁵⁴ Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radical mastectomy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981; 305: 6-11
- ⁵⁵ Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et. al. Twenty-Year follow-up of randomized study comparing breast- conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1227-32
- ⁵⁶ Veronesi U, Luini A, Galimberti V, et al. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast. *Milan Cancer Institute Trials. World J Surg.* 1994; 18: 70-5
- ⁵⁷ Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight- year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with o without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1989; 320: 822-28
- ⁵⁸ Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1233-41
- ⁵⁹ van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast- conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1143-50
- ⁶⁰ Arrigada R, Le MG, Guinebretiere JM, et al. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2003; 14: 1617-22

-
- ⁶¹ Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003; 98: 697-702
- ⁶² Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life- table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;11:19-25
- ⁶³ Winchester DP, Cox JD. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. American College of Radiology. American College of Surgeons. College of American Pathologists. Society of Surgical Oncology. *CA Cancer J Clin.* 1998; 48: 83-107
- ⁶⁴ Morrow M, Bucci C, Rademaker A, et al. Medical contraindications are not a major factor in the underutilization of breast conserving therapy. *J Am Coll Surg.* 1998; 186: 269-274
- ⁶⁵ Staradub VL, Yi-Ching H, Clauson J, et al. Factors that influence surgical choices in women with breast carcinoma. 2002; 95:1185-90
- ⁶⁶ Veronesi U, Zurrada S. Present and future of sentinel node lymphadenectomy in breast cancer. *W: Lymphatic metastasis and sentinel lymphonodectomy.* Ed. Schlag P.M, Veronesi U. Springer. 2000
- ⁶⁷ Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer- a personal adventure: The David A. Karnovsky Memorial Lecture. *Cancer Res.* 1980; 40: 3863-74
- ⁶⁸ Morrow M. A survival benefit from axillary dissection: Was Halsted Correct? *Ann Surg Oncol.* 1999; 6: 17-18
- ⁶⁹ Fisher B, Redmond C, Fisher E, et al. Ten years results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without irradiation. *N Engl J Med.* 1985; 312: 674-81
- ⁷⁰ Fisher B, Jeong JH, Anderson S et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002; 347: 567-75
- ⁷¹ Fisher ER, Plekar A, Rockette H et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 4) vs significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer.* 1978; 42: 2032-38

-
- ⁷² Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation for number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update. *Cancer*. 1983; 52: 1551-57
- ⁷³ Nemoto T, Vana J, Bedwani R, et al. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American Collage of Surgeons. *Cancer*. 1980; 45: 2917-24
- ⁷⁴ Harris J.R, Hellman S. Natural history of breast cancer. W: Diseases of the breast. Red: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. Lippincott- Raven. 1996
- ⁷⁵ Haagensen C. Treatment of curable carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1977; 2: 975-80
- ⁷⁶ Fisher B, Slack N, Katrych D, et al. Ten-year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet*. 1975; 140: 528-34
- ⁷⁷ Ferguson D, Meier P, Karrison T et al. Staging of breast cancer and survival rates: an assessment based on 50 years of experience with radical mastectomy. *JAMA*. 1982; 248: 1337-41
- ⁷⁸ Clark GM. Prognostic and predictive factors. W: Diseases of the breast. Red: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. Lippincott- Raven. 1996
- ⁷⁹ Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989; 63: 181-87
- ⁸⁰ Silverstein M, Gierson E, Waisman J, et al. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated? *Cancer*. 1994; 73: 664-67
- ⁸¹ Cady B, Stone M, Wayne J. New therapeutic possibilities in primary invasive breast cancer. *Ann Surg*. 1993; 183: 338-47
- ⁸² Lin PP, Allison D, Wainstuck J, et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 1536-44
- ⁸³ Hack TF, Cohen L, Katz J, et al. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 143-49
- ⁸⁴ Mika K, Kułakowski A, Kołodziejcki T, I wsp. Wpływ operacji raka sutka sposobem Patey'a na sprawność kończyny górnej. *Nowotwory*. 1975; 25: 303-309

-
- ⁸⁵ Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, et al. Axilla surgery severely affects quality of life: results of a 5-year prospective study in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2003; 79: 47-57
- ⁸⁶ Ververs JMMA, Roumen RMH, Vingerhoets AJJM et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 991-999
- ⁸⁷ Petrek JA, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer*. 1998; 83: 2776-2781
- ⁸⁸ Rosalyn M Morrell, Michele Y Halyard, Steven E Schild, et al. Breast cancer-related lymphedema. *Mayo Clinic Proceedings*. Rochester. 2005; 80: 1480-84
- ⁸⁹ Woodward WA, Strom EA, Tucker SL et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3244-3248
- ⁹⁰ Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting Highlights: International Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Ann Oncol*. 2005; 16:1569-83
- ⁹¹ Rosen P, Martin M, Kinne D, et al. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma: analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg*. 1983; 197: 276-83
- ⁹² Veronesi U, Rilke F, Ludni A, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. *Cancer*. 1987; 59: 682-87
- ⁹³ Forrest A, Stewart H, Roberts M, et al. Simple mastectomy and axillary node sampling (pectoral node biopsy) in the management of primary breast cancer. *Ann Surg*. 1982; 196: 371-8
- ⁹⁴ Steele R, Forrest A, Gibson T, et al. The efficacy of lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: a controlled randomized trial. *Br J Surg*. 1985; 72: 368-9
- ⁹⁵ Kissin M, Thompson E, Price A, et al. The inadequacy of axillary sampling in breast cancer. *Lancet*. 1982; 1: 1210-12
- ⁹⁶ Axelsson C, Mouridsen H, Zedeler K, et al. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. *Eur J Cancer*. 1992; 28A: 1415-8
- ⁹⁷ Chandha M, Chabon A, Friedmann P, et al. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 350-53

-
- ⁹⁸ Ravdin P, De Laurentis M, Wenger C, et al. Can prognostic factors be used to predict the nodal status of breast cancer patients? (Abstract) Proc Am Soc Clin Oncol. 1994; 13: 56
- ⁹⁹ Stavros AT. Breast Ultrasound. Lippincott Williams & Wilkins. 2004
- ¹⁰⁰ Yang WT, Ahuja A, Tang A, et al. High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. J Ultrasound Med. 1996; 15: 241-246
- ¹⁰¹ van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol. 2005; 13: 31-35
- ¹⁰² Britton KE, Jan H, Al-Yasi AR et al. Efficacy of immunoscintigraphy for detection of lymph node metastases. W: Lymphatic metastasis and sentinel lymphonodectomy. Ed. Schlag P.M, Veronesi U. Springer. 2000
- ¹⁰³ Al- Yasi AR, Carroll MJ, Ellison D, et al. Axillary node status in breast cancer patients prior to surgery by imaging with Tc- 99m humanized anti- PEM monoclonal antibody, hHMFG1. Br J Cancer. 2002; 86: 870- 878
- ¹⁰⁴ Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, et al. Axillary lymph node metastases: Screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. Radiology. 1997; 203: 323- 327
- ¹⁰⁵ Crippa F, Gerali A, Alessi A, et al. FDG-PET for axillary lymph node staging in primary breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imag. 2004; Supp 1; 31: S97- S101
- ¹⁰⁶ Wahl RL, Siegel BA, Coleman E, et al. Prospective multicenter study of axillary staging by Positron Emission Tomography in breast cancer: A report of the staging breast cancer with PET Study Group. J Clin Oncol. 2004; 22: 277- 285
- ¹⁰⁷ Juweid ME, Cheson BD. Positron- Emission Tomography and assessment of cancer therapy. N Engl J Med. 2006; 354: 496- 507
- ¹⁰⁸ 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
- ¹⁰⁹ Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition, New York, NY. Springer- Verlag, 2002

-
- ¹¹⁰ Singletary ES, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *JCO*. 2002; 20: 3628- 3636
- ¹¹¹ Rutgers EJT. Clinical consequence of a positive sentinel node. *EJC*. 2006; 4 (Suppl): 17-19
- ¹¹² Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy fro breast cancer. *Ann Surg*. 1994; 220: 391-8
- ¹¹³ Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996; 276: 1818-22
- ¹¹⁴ Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al. Sentinel- node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph- nodes. *Lancet*. 1997;349:1864-7
- ¹¹⁵ Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel-node in breast cancer. *Lancet*. 1997: 349: 1668-9
- ¹¹⁶ Schirrmester H, Kotzerke J, Vogl F et al. Prospective evaluation of factors influencing success rates of sentinel node biopsy in 814 breast cancer patients. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2004;19:784- 90
- ¹¹⁷ Cox CE, Pendas S, Cox JM, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast biopsy. *Ann Surg*. 1998; 227: 645-53
- ¹¹⁸ Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer usunig both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg*. 2001; 233: 51-59
- ¹¹⁹ Haigh PI, Hansen NM, Qi K, et al. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7: 21-27
- ¹²⁰ Luini, A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, et al. 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
- ¹²¹ Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, et al. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg*. 1999; 229: 860-64
- ¹²² Valdes Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, et al. Evaluation of mammary lymphoscitigraphy by single intratumoral injection for sentinel node identification. *J Nucl Med*. 2000; 41: 1500-06

-
- ¹²³ Tanis PJ, van Sandick JW, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med.* 2002; 29: 305-11
- ¹²⁴ Tafra L, McMasters K, Whitworth P, Edwards MJ. Credentialing issues with sentinel node staging for breast cancer. *Am J Surg.* 2000; 180: 268-73
- ¹²⁵ Haut J, Jacob D, Laurent E, Rubinstein M, et al. Preoperative localisation and analysis (preoperative and definitive) of the sentinel node in clinical and subclinical breast carcinoma. Presented at the Second International Sentinel Node Congress, 2000 (Abs. Book: p. 54)
- ¹²⁶ Vargas HI, Perla Vargas M, Venegas R, Gonzalez KD, et al. Lymphatic tumor burden negatively impacts the ability to detect the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg.* 2003; 69: 886-90
- ¹²⁷ Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, Bardou VJ, et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: Is there a pathologic significance in breast cancer? *J Nucl Med.* 2003; 44: 1232-37
- ¹²⁸ Guenther JM. Axillary dissection after unsuccessful sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am Surg.* 1999; 65: 9912-14
- ¹²⁹ Basta P, Wadowska-Jaszczyńska K, Wiśniowski Z, Krysztopowicz W, Przybylska P. Value of sonomammography utilizing color Doppler technique in qualification of breast cancer patients for sentinel node identification. *Pol J Radiol.* 2007; 72:24-28
- ¹³⁰ Chagpar A, Martin III RC, Chao C, Wong SL, et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg.* 2004; 139: 614-20
- ¹³¹ Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection- an overview. *Eur J Nucl Med.* 1999; 26:S36-S42
- ¹³² Tsopelas C, Sutton R. Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J Nucl Med.* 2002; 43: 1377-82
- ¹³³ Pawłęga J, Kurek S, Hartwich A, Łabza H, i wsp. Użyteczność znakowania i biopsji węzła „wartownika” u chorych na pierwotnie operacyjnego raka sutka. *Nowotwory.* 1998; 48: 903-7
- ¹³⁴ Jastrzębski T, Kopacz A, Lass P, Świerblewski M, i wsp. Technika oznaczania węzła wartownika w raku piersi metodą śródskórnej, okołotoczkowej iniekcji znacznika izotopowego (Tc^{99m}) i błękitu metylenowego. *Współ Onkol.* 2002; 6:70-5

-
- ¹³⁵ Eldrageely K, Perla Vargas M, Khalkhali IRAJ, Venegas R, et al. Sentinel lymph node mapping of breast cancer: a case- control study of methylene blue tracer compared to isosulfan blue. *Am Surg.* 2004; 70: 872-5
- ¹³⁶ Krausz Y, Ikeda DM, Jadvar H, Langleben D, et al. Non- visualisation of sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Nucl Med Commun.* 2001; 22: 25-32
- ¹³⁷ Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biosy. *Am Coll Surg.* 2001; 192: 399- 409
- ¹³⁸ Haigh PI, Hansen NM, Giuliano AE, Edwards GK, et al. Factors affecting sentinel node localization during preoperative breast lymphoscintigraphy. *J Nucl Med.* 2000; 41: 1682- 1688
- ¹³⁹ Smith LNF, Cross MJ, Klimberg SV. Subareolar injection is better technique for sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg.* 2000; 180: 434-438
- ¹⁴⁰ Kim S, Kim CK, Krynycky BR. Areolar-cutaneous junction injection boosts activity in sentinel node by more than 50 times compared to perilesional injection: implications for morbidity reduction. *Am Surg.* 2005; 71: 77-80
- ¹⁴¹ Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Impact of non- axillary sentinel node biopsy on staging and treatment of breast cancer patients. *Br J Surg.* 2002; 87: 705-710
- ¹⁴² Leidenius MHK, Krogerus LA, Toivonen TS, et al. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 321-26
- ¹⁴³ Shen P, Glass EC, DiFronzo LA, et al. Dermal versus intraparenchymal lymphoscintigraphy of the breast. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8:241-48
- ¹⁴⁴ Linehan DC, Hill ADK, Akhurst T, et al. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identyfication in breast cancer patients. *Ann Surg Incol.* 1999; 6:450-54
- ¹⁴⁵ Roumen RMH, Geuskens LM, Valkenburg JGH, et al. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 1999; 25: 347-51
- ¹⁴⁶ Lacour J, Le MG, Caceres E, Koszarowski T, et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer.* 1983; 51: 1941-43

-
- ¹⁴⁷ Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 1320-5
- ¹⁴⁸ Lawson LL, Sandler M, Martin W, et al. Preoperative lymphoscintigraphy and internal mammary sentinel lymph node biopsy do not enhance the accuracy of lymphatic mapping for breast cancer. *Am Surg*. 2004; 70: 1050-56
- ¹⁴⁹ Dupont EL, Kamath VJ, Ramnath EM, et al. The role of the lymphoscintigraphy in the management of the patient with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8: 354- 60
- ¹⁵⁰ Martin II RCG, Chagpar A, Scoggins CR, Edwards MJ, et al. Clinicopathologic factors associated with false- negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*. 2005; 241: 1005- 1015
- ¹⁵¹ Simmons RM. Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are enough? *J Am Coll Surg*. 2001; 193: 206-09
- ¹⁵² Camp ER, Cendan JC, Feezor R, Lind DS, et al. The hottest sentinel lymph node is not always the positive node. *Am Surg*. 2004; 70: 475-78
- ¹⁵³ Noguchi M, Motomura K, Imoto S, et al. A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast cancer Society. *Breast Cancer Res Treat*. 2000; 63: 31-40
- ¹⁵⁴ O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan- Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg*. 1998; 186: 423-427
- ¹⁵⁵ Nieweg OE, Estourgie SH. What is a sentinel node and what is a false- negative sentinel node? *Ann Surg Oncol*. 2004; 11: 169S-173S
- ¹⁵⁶ Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *Lancet*. 1999; 354: 896-900
- ¹⁵⁷ Jakub JW, Diaz NM, Ebert MD, et al. Completion axillary lymph node dissection minimizes the likelihood of false negatives for patients with invasive breast carcinoma and cytokeratin positive only sentinel lymph nodes. *Am J Surg*. 2002; 184: 302-306
- ¹⁵⁸ Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 454- 458

-
- ¹⁵⁹ Grube BJ, Giuliano AE. Modification of the sentinel node technique: It was a hit in New York, but will it play in Poughkeepsie? *Ann Surg Oncol.* 2001; 8: 3-6
- ¹⁶⁰ The American Society of Breast Surgeons. Consensus statement on guidelines for performance of sentinel lymphadenectomy for breast cancer. September 1, 2000.
- ¹⁶¹ Morton DL. Sentinel node mapping and an international sentinel node society: Current issues and future directions. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11: 137S-143S
- ¹⁶² Kułakowski A, et al. Distribution of lymph node metastasis in the malignant melanoma of the trunk. *Oncology.* 1984; 41: 242-4
- ¹⁶³ Bochenek A, Reicher M; *Anatomia człowieka. tom V. PZWL.* 2004
- ¹⁶⁴ Moore KL, Dalley AF (ed.); *Clinically Oriented Anatomy. Fifth Ed. Lippincott Williams&Wilkins;* 2006
- ¹⁶⁵ Petrek JA, Blackwood MM: Axillary dissection: current practice and technique. *Surgery;* 4; 1995: 261-317
- ¹⁶⁶ Olszewski WT, Olszewski WP, Mrozkowiak A. Współczesna diagnostyka patomorfologiczna zmian nowotworowych w piersi.