

Wprowadzenie: Biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry jest w Polsce postępowaniem standardowym w ośrodkach referencyjnych III stopnia. Jest to metoda wymagająca specjalistycznego sprzętu. Z tego powodu dostępność do tej metody jest ograniczona.

Cel pracy: Czy możliwe jest zaniechanie wykonywania limfoscyntygrafii przedoperacyjnej przy wykonywaniu biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry?

Materiał i metodyka: Od 1.12.1999 r. do 31.07.2003 r. w Klinice Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi, u 100 chorych na czerniaka skóry tułowia wykonano biopsję węzła wartowniczego. W badanej grupie znajdowało się 39 kobiet (39 proc.) i 61 mężczyzn (61 proc.). Wiek chorych wahał się od 32 do 78 lat. U wszystkich chorych wykonano przedoperacyjną limfoscyntyografię, śródoperacyjnie wybarwiano drogi i węzły chłonne oraz zastosowano śródoperacyjną detekcję promieniowania gamma.

Wyniki: Zastosowanie limfoscyntygrafii przedoperacyjnej pozwoliło na identyfikację węzła chłonnego wartowniczego lub węzłów wartowniczych u wszystkich 100 chorych (100 proc.). U 63 chorych (63 proc.) stwierdzono spływ znacznika do jednej grupy węzłów chłonnych. U pozostałych 37 chorych (37 proc.) do dwóch lub trzech różnych grup węzłów chłonnych. W trakcie zabiegu operacyjnego węzeł wartowniczy (lub węzły wartownicze) odnaleziono i pobrano do badania histopatologicznego u 98 chorych (98 proc.). U wszystkich tych chorych węzły uznane za wartownicze zidentyfikowano dzięki śródoperacyjnej detekcji promieniowania gamma. Wybarwienie węzłów wartowniczych stwierdzono śródoperacyjnie u 78 osób (78 proc.). Różnica między odsetkiem chorych, u których zidentyfikowano śródoperacyjnie węzeł o najwyższej radioaktywności (98 proc.) a odsetkiem chorych, u których stwierdzono śródoperacyjnie wybarwienie węzłów chłonnych (78 proc.) była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Limfoscyntygrafia przedoperacyjna jest konieczna u chorych na czerniaka skóry tułowia poddanych biopsji węzła wartowniczego

Pre-operative lymphoscintigraphy is an essential part of sentinel node biopsy in skin melanoma patients with primary tumor located on trunk

Dariusz Nejc, Janusz Piekarski, Piotr Pluta, Arkadiusz Jeziorski

Klinika Chirurgii Onkologicznej Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

WPROWADZENIE

Czerniak skóry jest jednym z najgroźniejszych nowotworów [1]. Sukces leczenia chorych na ten nowotwór zależy od prawidłowego postępowania chirurgicznego. Niezwykle ważnym problemem jest wczesna diagnostyka przerzutów do układu chłonnego. Przyjęte obecnie standardy postępowania wymieniają biopsję węzła wartowniczego jako obowiązkowy element leczenia chorych na czerniaka skóry bez klinicznych cech przerzutów do węzłów chłonnych [2].

Węzeł wartowniczy (SLN – *sentinel lymph node*) jest pierwszym węzłem chłonnym na drodze spływu chłonki z obszaru zmiany pierwotnej. Jest on pierwszym miejscem występowania przerzutów nowotworowych. Jeśli w węzle wartowniczym nie ma przerzutów, nie powinno ich być również w innych węzłach. Jeżeli przerzuty są obecne w węzle wartowniczym, to mogą (choć nie muszą) występować w pozostałych węzłach regionalnych [3]. Biopsję węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry wykonywano początkowo metodą barwnikową [4], rozszerzoną następnie o przedoperacyjną limfoscyntyografię i śródopera-

cyjną detekcję promieniowania przy użyciu ręcznego detektora promieniowania gamma [5–7]. Obecnie najczęściej przeprowadza się biopsję węzła wartowniczego techniką barwnikowo-izotopową [8, 9]. Jest to jednak metoda czasochłonna, kosztowna i wymagająca dobrej współpracy kilku zespołów (specjalistów medycyny nuklearnej, chirurgów i patologów). Ponadto dostępność limfoscyntygrafii oraz koszt sprzętu koniecznego do śródoperacyjnej detekcji promieniowania gamma uniemożliwia w chwili obecnej wprowadzenie metody do rutynowego postępowania u wszystkich chorych na czerniaka. Z tego powodu w Polsce biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry jest postępowaniem standardowym tylko w niektórych ośrodkach referencyjnych III stopnia.

Postanowiliśmy ocenić możliwość odstępstwa od wykonywania przedoperacyjnej limfoscyntygrafii i ograniczenie metody do przedoperacyjnego podania radiofarmaceutyku i barwnika, śródoperacyjnego pomiaru promieniowania gamma i oceny wybarwienia węzłów chłonnych. Oceniano również możliwość ograniczenia metody tylko do wybarwienia dróg i węzłów chłonnych.

Wnioski: W grupie 37 chorych u których splot chłonniki miał miejsce do co najmniej dwóch grup węzłów chłonnych, właściwe postępowanie chirurgiczne było możliwe tylko dzięki wynikom limfocytygrafii przedoperacyjnej. Limfocytygrafia przedoperacyjna jest konieczna u chorych na czerniaka skóry tułowia poddanych biopsji węzła wartowniczego.

Słowa kluczowe: czerniak skóry, limfocytygrafia, biopsja węzła wartowniczego.

Tab. 1. Głębokość nacieku skóry i grubość guza w ognisku pierwotnym

[stopień zaawansowania]	Clark		Breslow (2002)	
	N	proc.	N	proc.
I	0	0	21	21
II	14	14	22	22
III	57	57	31	31
IV	21	21	26	26
V	8	8	nie dotyczy	
łącznie	100	100	100	100

CEL PRACY

Czy przeprowadzając biopsję węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry tułowia możliwe jest odstępnie od wykonywania limfocytygrafii przedoperacyjnej?

MATERIAŁ I METODYKA

Od 1.12.1999 do 31.07.2003 r. w Klinice Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi przeprowadzono biopsję węzła wartowniczego u 100 chorych na czerniaka skóry tułowia. Do badania kwalifikowano chorych po usunięciu ogniska pierwotnego, bez klinicznych cech przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych. Badanie miało charakter prospektywny.

Chorzy

W grupie badanej znajdowało się 39 (39 proc.) kobiet i 61 (61 proc.) mężczyzn w wieku od 32 do 78 lat. Stopień zaawansowania choroby wg Clarka i Breslowa przedstawia tab. 1. Rozkład typu wzrostu guza w ognisku

pierwotnym przedstawia tab. 2. Rozkład położenia guza przedstawia tab. 3.

Limfocytygrafia przedoperacyjna

Dynamiczne i statyczne badanie limfocytygraficzne wykonano u wszystkich chorych w dniu poprzedzającym biopsję chirurgiczną węzła wartowniczego. Chorym podano śródskórnie w okolicę blizny po zabiegu pierwotnym średnio 0,4 ml radiofarmaceutyku (^{99m}Tc Nanocoll; Amersham) o aktywności średnio 2 mCi. Badanie przeprowadzono przy użyciu gamma-kamery scyntylicyjnej Diacam (Siemens) z prostokątnym detektorem o dużym polu widzenia, z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym (LEHR). Głowicę ustawiano w okolicy blizny po wycięciu ogniska pierwotnego i regionalnej grupy lub grup węzłów chłonnych. Przy akwizycji dynamicznej i statycznej zastosowano macierz 128x128, zoom 1, a czas/obraz wynosił odpowiednio 30 i 300 sekund. Faza dynamiczna badania trwała od 10 do 30 min od podania radionuklidu. Limfocytyografię sta-

Tab. 2. Typ wzrostu guza w ognisku pierwotnym

Postać	Liczba chorych	Odsetek (proc.)
czerniak guzkowaty	73	73
czerniak szerzący się powierzchownie	23	23
czerniak w plamie soczewicowatej	4	4
łącznie	100	100,0

Tab. 3. Położenie guza pierwotnego na tułowiu

Położenie guza pierwotnego	Liczba chorych	Odsetek (proc.)
w okolicy przedniej lub tylnej linii pośrodkowej	31	31
okolica pomiędzy linią przymostkową a linią łopatkową	69	69
łącznie	100	100,0

Background: In Poland sentinel lymph node biopsy is a standard procedure of treatment of skin melanoma patients for third level reference centers. The method requires special equipment. Therefore, the availability of the method is limited.

Objectives: To assess whether pre-operative lymphoscintigraphy is a necessary part of sentinel node biopsy.

Material and Methods: From 1 December 1999 to 31 July 2003 in the Department of Surgical Oncology, Medical University of Łódź, 100 patients with trunk skin melanoma underwent the sentinel node biopsy. In the studied group there were 39 women (39%) and 61 men (61%). Age ranged from 32 to 78. In all the patients pre-operative lymphoscintigraphy, intra-operative blue dye mapping and intra-operative detection of gamma radiation were performed.

Results: Pre-operative lymphoscintigraphy allowed for the detection of sentinel node (s) in all 100 studied patients (100%). In 63 of them (63%) the tracer flowed to one group of regional lymph nodes. In the remaining 37 patients (37%) the tracer flowed to two or three different lymph nodes groups. Sentinel node (s) were detected intra-operatively in 98 patients (98%). In all these patients sentinel nodes were identified using intra-operative detection of gamma radiation. Pigmentation of sentinel node (s) was found intra-operatively in 78 patients (78%). The difference between intra-operative detection rate of sentinel node using gamma-probe (98%) and using blue-dye technique (78%) was statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion: In 37 patients in whom the tracer flowed to two or more groups of lymph nodes, the proper surgical procedure would not be possible if preoperative lymphoscintigraphy was not made. The pre-operative lymphoscintigraphy is an essential part of sentinel node biopsy in skin melanoma patients with primary tumor located on trunk.

Key words: skin melanoma, lymphoscintigraphy, sentinel lymph node biopsy.

tyczną wykonywano po 30 lub 60 min od momentu podania Nanocolu. Lokalizację węzła lub węzłów wartowniczych oznaczano na skórze barwnym markerem w rzucie przednio-tylnym (AP). Badanie przeprowadzono i udokumentowano w Zakładzie Medycyny Nuklearnej UM w Łodzi.

Biopsja chirurgiczna

Zabieg przeprowadzono po ok. 24 godz. od limfoscyntygrafii przedoperacyjnej. 15 min przed operacją podawano śródskórnie w okolicę blizny po zabiegu pierwotnym 1 mililitr barwnika Patentblau V (Guerbet). Chorych poddano znieczuleniu ogólnemu dożylnemu lub dotchawiczemu. Węzeł lub węzły wartownicze lokalizowano przezskórnie przy użyciu ręcznego detektora promieniowania gamma (Navigator; Tyco). Pomiaru dokonywano w miejscach zaznaczonych w trakcie limfoscyntygrafii przedoperacyjnej. Następnie, po przecięciu skóry i powięzi powierzchownej głowicę detektora wprowadzano śródtkankowo i lokalizowano węzeł chłonny o najwyższym poziomie promieniowania. Oceniano również jego wybarwienie. Za węzeł wartowniczy uznawano węzeł chłonny o największym poziomie promieniowania i/lub najintensywniej fioletowo wybarwiony. Węzeł ten usuwano. Dokonywano pomiaru promieniowania w preparacie, łoży po usuniętym węzle i tła. Zabieg kończono opracowaniem rany.

Analiza statystyczna

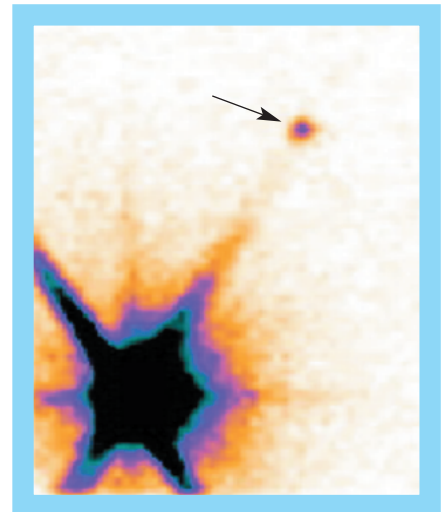
Określono odsetek identyfikacji węzła wartowniczego w limfoscyntygrafii przedoperacyjnej, odsetek identyfikacji węzła wartowniczego w trakcie zabiegu operacyjnego oraz odsetek wybarwienia węzła wartowniczego. Wyniki porównano przy pomocy testu χ^2 .

WYNIKI

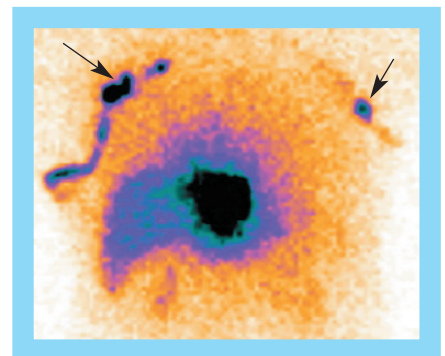
Podczas limfoscyntygrafii przedoperacyjnej zidentyfikowano węzeł lub węzły wartownicze u wszystkich chorych (100 proc.).

Spyływ radiokoloidu do jednej grupy węzłów stwierdzono u 63 chorych (63 proc.); do dwóch – u 34 (34 proc.); do trzech u 3 chorych (3 proc.) (ryc. 1.–3.).

Węzeł lub węzły wartownicze odnaleziono w trakcie zabiegu chirurgiczne-



Ryc. 1. Limfoscyntygram 1 – miejsce podania radiofarmaceutyku: skóra okolicy brodawki sutkowej, widoczny węzeł wartowniczy w grupie węzłów pachowych



Ryc. 2. Limfoscyntygram 2 – miejsce podania radiofarmaceutyku: skóra okolicy międzyłopatkowej, widoczne węzły wartownicze w dwóch grupach regionalnych

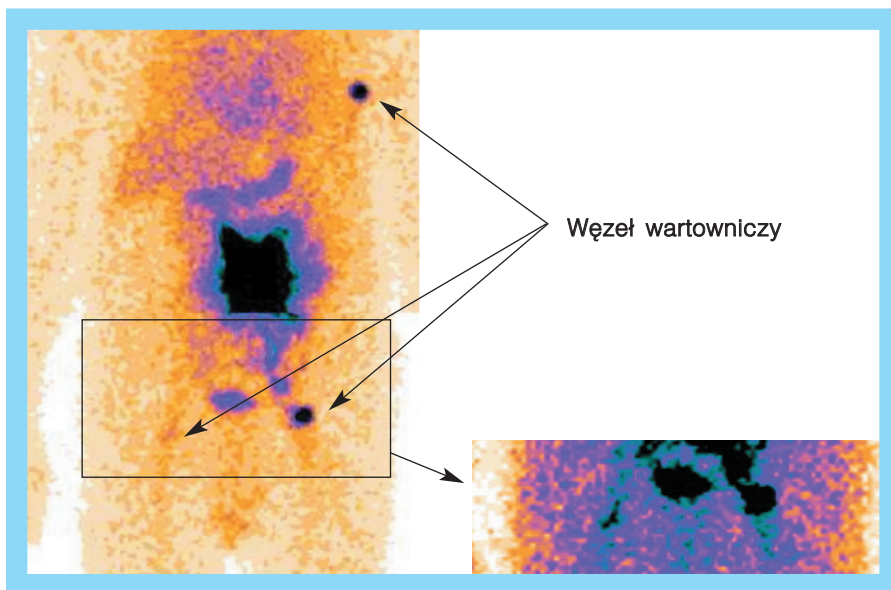
go u 98 chorych (98 proc.). Wszystkie te węzły zidentyfikowano przy użyciu ręcznego detektora promieniowania gamma.

U 78 chorych (78 proc.) węzły wartownicze były fioletowo wybarwione i odpowiadały węzłom o najwyższym poziomie promieniowania.

U żadnego chorego nie stwierdzono obecności tylko wybarwionych węzłów wartowniczych (bez poziomu promieniowania wyższego od tkanek otaczających).

Śródoperacyjnie nie odnaleziono węzła wartowniczego u 2 chorych (2 proc.), pomimo uwidocznienia w limfoscyntygrafii przedoperacyjnej.

Różnica między odsetkiem chorych, u których zidentyfikowano śródoperacyjnie węzeł o najwyższym promieniowaniu (98/100 chorych; 98 proc.) a odsetkiem chorych, u których stwierdzono śródoperacyjnie częściowe lub



Ryc. 3. Limfoscintygram 3 – miejsce podania radiofarmaceutyku: skóra śródbrzusza, widoczne trzy węzły wartownicze w trzech grupach regionalnych; w powiększeniu i wzmocnieniu – lokalizacja węzłów wartowniczych w okolicach pachwinowych

całkowite wybarwienie węzłów chłonnych (78/100 chorych; 78 proc.) była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

U wszystkich 100 chorych (100 proc.) przedoperacyjna limfoscintygrafia określiła kierunek splotu chłonki z obszaru zmiany pierwotnej, uwidoczniła węzły wartownicze oraz umożliwiła zaznaczenie ich rzutu na skórę, co ułatwiało postępowanie operacyjne.

Limfoscintygrafia przedoperacyjna ma szczególne znaczenie u chorych z guzem położonym na granicy anatomicznych obszarów splotu chłonki do różnych grup regionalnych węzłów chłonnych. U 37 proc. chorych stwierdzono w trakcie limfoscintygrafii, że chłonka spływa z obszaru guza pierwotnego do więcej niż jednej grupy regionalnych węzłów chłonnych. Byli to chorzy, u których ognisko pierwotne było położone w pobliżu przedniej lub tylnej linii pośrodkowej ciała. U tych chorych wykonanie przedoperacyjnej limfoscintygrafii jest bezwzględnie warunkiem powodzenia chirurgicznej biopsji węzłów wartowniczych.

W trakcie zabiegu operacyjnego węzeł lub węzły wartownicze odnaleziono i pobrano do badania histopatologicznego u 98 chorych (98 proc.).

Uzyskane wyniki śródoperacyjnej identyfikacji węzła wartowniczego nie odbiegają od doniesień innych autorów, wg których technika izotopowo-

-barwnikowa pozwala na odnalezienie węzła wartowniczego w 94–100 proc. przypadków [10–12].

W śródoperacyjnej identyfikacji węzła wartowniczego podstawową rolę spełniał pomiar promieniowania gamma. Jednak w przypadku lokalizacji ogniska pierwotnego w pobliżu regionalnych węzłów chłonnych dochodzi do maskowania promieniowania węzła wartowniczego przez promieniowanie z miejsca podania radiofarmaceutyku. Dlatego ważna jest ocena przedoperacyjnego limfoscintygramu i śródoperacyjne podanie barwnika. Śródoperacyjne podanie barwnika ułatwiało odnalezienie węzłów. Wybarwienie węzła wartowniczego stwierdzono u 78 proc. chorych. Inni autorzy uzyskują wybarwienie węzła wartowniczego u 60 do 92 proc. chorych [10, 13–16].

U części chorych (20/98; 20,4 proc.) węzeł wartowniczy był identyfikowany śródoperacyjnie tylko na podstawie detekcji promieniowania. W związku z tym, naszym zdaniem, nie można stosować biopsji węzła wartowniczego tylko techniką barwnikową u chorych na czerniaka skóry tułowia.

U 2 chorych (2 proc.) nie udało się zidentyfikować śródoperacyjnie żadnego węzła wartowniczego. U jednej chorej z tej grupy ognisko pierwotne położone było w okolicy mostka, limfoscintygrafia ujawniła 2 węzły wartownicze w dwóch grupach (węzły pachowe i przymostkowe). Pomimo to w trak-

cie zabiegu nie znaleziono w okolicy pachowej wybarwionego węzła, a poziom radiacji w ranie nie był wyższy od poziomu promieniowania tkanek otaczających. Odstąpiono również od pobrania węzła z grupy węzłów przymostkowych. U drugiej chorej ognisko pierwotne położone było w okolicy międzyłopatkowej, a limfoscintygrafia wykazała obecność dwóch węzłów wartowniczych w dwóch grupach regionalnych (węzły pachowe obustronnie). Również u tej chorej nie uwidoczniło wybarwionych węzłów, a poziom promieniowania w ranie nie różnił się od tła.

Powyższe niepowodzenia może tłumaczyć fakt, że badania przeprowadzono w fazie nauki.

Odsetek chorych (98 proc.), u których była możliwa identyfikacja węzła wartowniczego dzięki łącznemu zastosowaniu limfoscintygrafii, śródoperacyjnego pomiaru promieniowania i śródoperacyjnego barwienia jest znacznie wyższy niż odsetek chorych, u których stwierdzono wybarwienie węzłów wartowniczych (78 proc.). Różnica ta jest istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Dlatego też, podobnie jak inni autorzy [13, 14, 16–20] uważamy, że limfoscintygrafia przedoperacyjna stanowi integralną część biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry tułowia; podstawą śródoperacyjnej identyfikacji węzła wartowniczego jest pomiar promieniowania gamma, a podanie barwnika ułatwia jego odnalezienie.

WNIOSEK

Limfoscintygrafia przedoperacyjna jest koniecznym elementem biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry tułowia.

PIŚMIENICTWO

1. Wronkowski Z, Zwierko M. *Epidemiologia czerniaka*. Biuletyn Onkologiczny 2003; 3: 35-6.
2. Nejc D. *Czerniak*. W: *Onkologia – podręcznik dla studentów i lekarzy*. R. Kordek, J. Jassem, M. Krzakowski, A. Jeziorski (red.) Medical Press, Gdańsk 2003; 222-6.
3. Cabanas RM. *An approach for the treatment of penile carcinoma*. Cancer 1977; 39: 456-66.
4. Morton DL, Wen DR, Wong JH. *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg 1992; 127: 392-9.

5. Alex JC, Krag BN. *Gamma-probe guided localisation of lymph nodes*. Surg Oncol 1993; 2: 137-43.
6. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. *Gamma-probe guided lymph node localisation in malignant melanoma*. Surg Oncol 1993; 2: 303-8.
7. Nejc D. *Sentinel node detection in skin melanoma patients with the use of lymphoscintigraphy, intraoperative day mapping and hand-held gamma probe radiation detector*. Ann Ac Med Lodz 2002; 43: 5-7.
8. Berner A, Nejc D, Berkan M. *Czy biopsja węzła wartowniczego rokuje postęp w leczeniu chorych na czerniaka skóry?* Onkol Pol 2000; 3: 1-5.
9. Gracz A, Murawa P. *Ocena węzła wartowniczego w czerniaku w oparciu o limfoscyntyografię. Wybrane zagadnienia z chirurgii*. t III, Fund Pol Przegl Chir. Warszawa 1999; 143-6.
10. Gracz A. *Ocena wartości biopsji „węzła wartowniczego” (sentinel node) w leczeniu czerniaka skóry*. AM w Poznaniu, Poznań 2000.
11. Glass LF, Messina JL, Cruse CW. *The use of intraoperative radiolymphoscintigraphy for setinel node biopsy in patients with malignant melanoma*. Dermatol Surg 1996; 22: 715-20.
12. Bostick P, Essner R, Glass E, et al. *Comparison of blue dye andprobe – assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins*. Arch Surg 1999; 134: 43-9.
13. Kalady MF, White DC, Fields RC, et al. *Validation of delayed sentinel lymph node mapping for melanoma*. Cancer J 2001; 7: 503-8.
14. Leong SP, Steinmetz I, Hhabib F, et al. *Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma*. Arch Surg 1998; 132: 666-73.
15. Wells K, et al. *Sentinel lymph node biopsy in melanoma of the head and neck*. Plast Reconstr Surg 1997; 100: 591-4.
16. Doting M, Hoekstra H, Plukker J, et al. *Is sentinel node biopsy beneficial in melanoma patients? A report on 200 patients with cutaneous melanoma*. Eur J Surg Oncol 2002; 28: 673-8.
17. Tremblay F, Louffi A, Shibata H, Meterissian S. *Sentinel lymph-node biopsy for melanoma of the trunk and extremities: the McGill experience*. Can J Surg 2001; 44: 428-31.
18. Sugranes G, Vidal-Sicart S, Piulachs J, et al. *Gamma-detecting probe used intraoperatively to locate the sentinel lymph node in patients with malignant melanoma*. Eur J Surg 2001; 167: 581-6.
19. Jacobs IA, Chang CK, Salti GI. *Significance of dual-basin drainage in patients with truncal melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy*. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 615-9.
20. Caprio MG, Carbone G, Bracigliano A, et al. *Sentinel lymph node detection by lymphoscintigraphy in malignant melanoma*. Tumori 2002; 88: 43-5.

Praca finansowana z badań własnych nr 502-11-789.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Dariusz Nejc**
 Klinika Chirurgii Onkologicznej
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 ul. Paderewskiego 4
 93-509 Łódź
 e-mail: dareknejc@op.pl
 tel. 0 (prefiks) 42 689 54 41