

Autorzy przedstawiają wybrane przypadki problemów diagnostycznych związanych z metodą oznaczania węzłów „wartowników”. Spośród 200 chorych z pierwotnie operacyjnym rakiem piersi, u których po wstępnie wykonanym badaniu limfoscintygraficznym wykonano śródoperacyjnie oznaczenie węzłów „wartowników” wybrano 3 przypadki, omawiające wpływ różnicy w elementach badania izotopowego i barwnikowego na uzyskanie prawidłowych wyników diagnostycznych.

Zastosowanie badania limfoscintygraficznego jest w opinii autorów niezbędnym elementem procesu diagnostycznego oznaczania węzłów „wartowniczych”. W przypadku uzyskania niejasnego obrazu umiejscowienia „wartownika” w tym badaniu należy spodziewać się trudności także w jego śródoperacyjnym oznaczeniu.

Autorzy zwracają także uwagę, że istniejące różnice w ocenie węzłów „wartowników” w poszczególnych metodach diagnostycznych (barwnikowej i izotopowej) wymagają oznaczenia jako węzłów „wartowników” wszystkich węzłów oznaczonych tymi metodami, czyli zarówno tych, które są wybarwione i jednocześnie wykazują największą aktywność radiologiczną jak i tych, które są jedynie wybarwione lub jedynie wykazują najwyższą aktywność radiologiczną.

Słowa kluczowe: rak piersi, węzły chłonne, „wartowniki”, limfoscintygrafia.

Limfoscintygrafia – ważna część metody identyfikacji węzła wartownika w raku piersi

Lymphoscintigraphy – important part of sentinel lymph node diagnosis in breast cancer

Tomasz Jastrzębski¹, Andrzej Kopacz¹, Piotr Lass²

¹ Klinika Chirurgii Onkologicznej, Akademia Medyczna w Gdańsku

² Zakład Medycyny Nuklearnej, Akademia Medyczna w Gdańsku

WSTĘP

Metoda oznaczania węzła wartownika (OWW), pierwotnie szeroko rozpowszechniona jako metoda wykrywania przerzutów do klinicznie niewyczuwalnych regionalnych węzłów chłonnych w czerniaku, w ostatnim czasie znajduje swoje miejsce w diagnostyce układu chłonnego w pierwotnie operacyjnym raku piersi [1]. Zastosowanie techniki OWW może wpłynąć na obniżenie częstości powikłań, związanych z wycięciem regionalnych węzłów chłonnych w tym nowotworze, bez negatywnego wpływu na uzyskanie informacji o stanie węzłów.

Z powodu różnic w częstości uzyskiwanych wyników fałszywie ujemnych występujących w licznych publikacjach, istnieje potrzeba opracowania najlepszego schematu postępowania w metodzie OWW. Stosuje się zarówno metodę barwnikową, jak i izotopową OWW, a także metodę polegającą na połączeniu tych dwóch technik.

W niniejszej pracy autorzy pragną przedstawić wybrane problemy, które zaobserwowano w trakcie stosowania metody OWW u ponad 200 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Onkologicznej AM w Gdańsku.

PRZYPADEK I

Pacjentka, lat 49, przyjęta do leczenia z wykrytym podczas badania mammograficznego guzem piersi, opisanym jako zmiana złośliwa pod postacią gwiazdkowatego zacienienia o średnicy 12 mm. Rozmiar guza w badaniu palpacyjnym wynosił 20 mm. Guz był umiejscowiony na granicy kwadrantów górnych. Badanie biopsyjne nie wykazało obecności komórek nowotworowych. Pacjentka została zakwalifikowana do biopsji otwartej w warunkach szpitalnych.

W dniu poprzedzającym zabieg operacyjny wykonano badanie limfoscintygraficzne. W tym celu podano śródskórnie, przytoczkowo 1 ml znacznika izotopowego (Tc^{99m}) rozpuszczonego w koloidzie siarczkowym o aktywności 0,5 mCi. Metoda ta została przez autorów uprzednio opisana [16].

Po upływie 3 godz. od podania znacznika wykonano badanie obrazowe z użyciem gamma-kamery stacjonarnej, w dwóch projekcjach (na wznak i pod kątem 45°) w celu uzyskania obrazu zarówno z węzłów przymostkowych, jak i pachowych. Badanie wykazało gromadzenie się znacznika w okolicach dołu pachowego, jednak

The sentinel lymph node diagnosis was first performed in melanoma by Morton in 1992. From this time sentinel identification method was used in breast cancer, thyroid cancer, GI tract cancer and others. In Surgical Oncology Department Medical University of Gdańsk, sentinel lymph node identification method is used from 1996 (melanoma) and 1998 (breast cancer).

Sentinel lymph node dissection is generally simple and safe method, but so-called „learning curve” is needed. The definition determine about 20 sentinel lymph node procedures with more experienced surgeon. After this the false-negative rate must not exceed 5%.

Sentinel nodes were diagnosed in patients with operable breast cancer without palpable nodes. Authors present 3 cases from more than 200 patients in which sentinel procedure were performed with problems with sentinel node diagnosis. One-day-before operation lymphoscintigraphy was performed in all patients. Both colour and isotope methods were used as a part of surgical procedure.

In authors' opinion the lymphoscintigraphy is an important part of sentinel node diagnostic process. Indistinctly picture in lymphoscintigraphy may predict problems with sentinel localisation in surgery.

Authors discuss the differences in sentinel localisation in colour and isotope method together and separately. In these cases all, blue-dye and high-radioactive lymph nodes must be signified as „sentinels”.

Key words: breast cancer, lymph nodes, sentinel, lymphoscintigraphy.

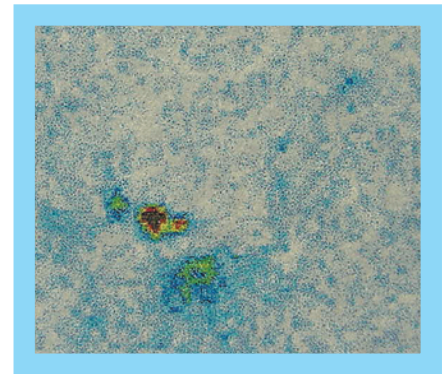
obraz nie był tak wyraźny, jak w innych badaniach (fot. 1. vs 2.).

W dniu następnym wykonano zabieg operacyjny, polegający wstępnie na wycięciu guza i przesłaniu go do histopatologicznego badania śródoperacyjnego. Wynik potwierdził rozpoznanie raka gruczołowego. Przed wykonaniem biopsji guza w tym samym miejscu, co w dniu poprzednim izotop, podano 1 ml roztworu błękitu metylenowego. W trakcie preparowania dołu pachowego uwidoczniło 2 wybarwione węzły chłonne, nie wykazujące jednak większej radioaktywności w badaniu ręcznym detektorem promieniowania (NeoProbe, AutoSuture, USA) aniżeli inne węzły chłonne (240 imp/10 s i 190 imp/10 s). Jeden węzeł, niewybarwiony po podaniu błękitu metylenowego, wykazywał zdecydowanie większą radioaktywność (2 300 imp/10 s) niż pozostałe węzły chłonne pachy. W tym węźle wykryto obecność makroprzerzutu raka piersi. Wszystkie pozostałe węzły chłonne były wolne od przerzutów.

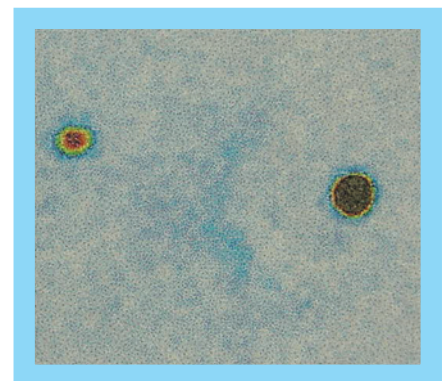
PRZYPADEK II

Pacjentka, lat 56, przyjęta do leczenia z wykrytym podczas badania mammograficznego guzem piersi, z rozpoznaniem raka w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Guz umiejscowiony był w kwadrancie górnym zewnętrznym, wielkości 15 mm w badaniu klinicznym i 12 mm w obrazie mammograficznym. Pacjentka została zakwalifikowana do radykalnego zabiegu oszczędzającego (*Breast Conserving Treatment – BCT*). Technika OWW była taka sama jak w przypadku opisanym powyżej.

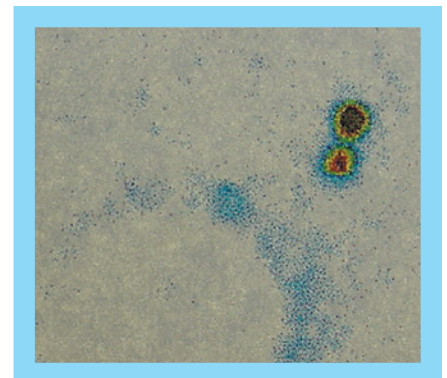
Badanie limfoscintygraficzne wykazało obecność dwóch węzłów chłonnych w okolicy pachowej (fot. 3.). Dodatkowo węzły te oznaczono markerem w rzucie na skórze, co pomaga je uwidocznic w trakcie zabiegu operacyjnego (fot. 4.) [1].



Fot. 1.



Fot. 2.

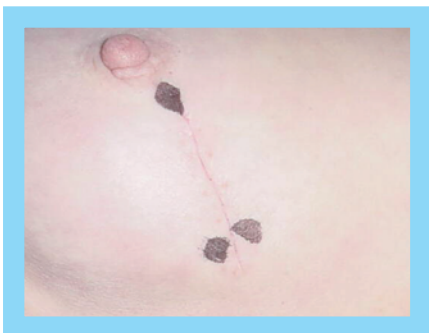


Fot. 3.

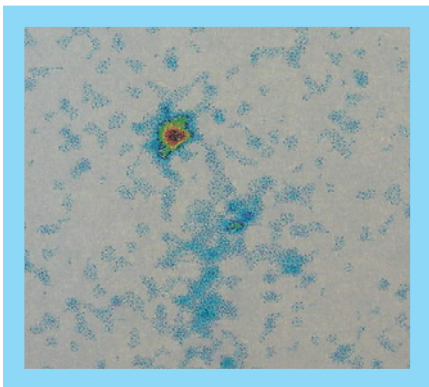
Po wykonaniu zabiegu operacyjnego chirurg wypreparował wszystkie węzły chłonne z tkanki tłuszczowej dołu pachowego. Uwidoczniło 3 węzły chłonne zawierające barwnik. Za pomocą aparatu NeoProbe zmierzono radioaktywność tych węzłów. Dwa z nich wykazywały poziom radioaktywności wynoszący odpowiednio 11 000 imp/10 s i 10 800 imp/10 s. Węzły te oznaczono przed wysłaniem do badania histopatologicznego jako węzły *wartowniki*. Trzeci węzeł wykazywał radioaktywność wynoszącą 600 imp/10 s.



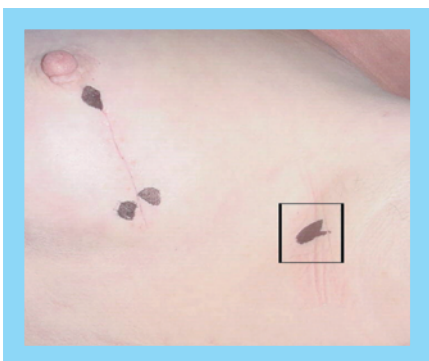
Fot. 4.



Fot. 5.



Fot. 6.



Fot. 7.

Został oznaczony jako *po-wartownik*. Poziom radioaktywności pozostałych węzłów chłonnych był na poziomie ok. 70 imp/10 s.

Badanie histopatologiczne wykazało obecność przerzutu raka gruczołowego piersi do jednego z dwóch węzłów oznaczonych jako *wartowniki*. Wszystkie pozostałe węzły chłonne były wolne od przerzutów.

PRZYPADEK III

Pacjentka, lat 50, przyjęta została do leczenia z powodu raka piersi wykrytego podczas badania mammograficznego i potwierdzonego wynikiem biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Guz był umiejscowiony w kwadrancie górnym zewnętrznym, wielkości 20 mm w badaniu palpacyjnym i 15 mm w obrazie mammograficznym. Wykonano wycięcie guza w warunkach szpitalnych. Wynik ostateczny, potwierdzający obecność raka piersi, otrzymano 10 dni po zabiegu. Pacjentka została zakwalifikowana do zabiegu BCT.

Dzień przed planowanym zabiegiem BCT wykonano badanie limfocytygraficzne, podając izotop z koloidem siarczkowym wokół bliżny po wykonanej wcześniej biopsji chirurgicznej oraz śródskórnym, przytoczkowo (fot. 5.).

Badanie wykazało wyraźne gromadzenie znacznika w jednym punkcie w dole pachowym (fot. 6.) oraz oznaczono położenie węzła na skórze pachy (fot. 7.).

W trakcie zabiegu operacyjnego znaleziono 2 wybarwione węzły chłonne (9 imp/10 s i 40 imp/10 s). Jeden z pozostałych, nie wybarwionych węzłów chłonnych wykazywał radioaktywność 6040 imp/1 s. Wszystkie te 3 węzły zostały oznaczone jako węzły *wartowniki*. W badaniu histopatologicznym w żadnym z nich, ani w pozostałych, nie znaleziono obecności komórek raka.

DYSKUSJA

Głównym kryterium wartości metody OWW w danym ośrodku jest niski wskaźnik uzyskiwanych wyników fałszywie ujemnych. Poziom ten nie powinien przekraczać 5 proc. po okresie uczenia się metody. Liczba wyników fałszywie ujemnych jest związana, m.in. z rodzajem metody oznaczania węzłów. W związku z tym wielu autorów sugeruje łączenie obu technik aniżeli używanie każdej z nich z osobna [1, 5, 7]. Martin wskazał na czynniki przyczyniające się do uzyskania wyników fałszywie ujemnych. Jeśli mianowicie zostanie usunięty jedynie węzeł wykazujący najwyższą aktywność promieniowania, wówczas wynik ten może wynosić do 13 proc. W przypadku usunięcia najbardziej aktywnego radiologicznie węzła oraz wyraźnie wybarwionych innych węzłów chłonnych wyniki fałszywie ujemne wynoszą 11,6 proc. Dodatkowe usunięcie nawet w niewielkim stopniu wybarwionych węzłów chłonnych zmniejsza ten odsetek do 8,7 proc. [5]. Różnice w uzyskiwanych wynikach mogą być związane z metodologią użycia ręcznego detektora promieniowania w trakcie zabiegu operacyjnego. Wielkość promieniowania tła jest zależna od ukierunkowania głowicy detektora w obrębie dołu pachowego i umiejscowienia miejsca podania znacznika izotopowego, które może je zwiększać. Poziom promieniowania jest także zależny w pośredni sposób od rodzaju użytego znacznika, jego dawki, a także czasu pomiędzy podaniem znacznika i zabiegiem operacyjnym [9, 10]. Do innych czynników wpływających na warunki badania promieniowania z kierunku węzła *wartownika* należy także rodzaj użytego detektora promieniowania, a także jego kalibracja [5].

We wszystkich rozważaniach dotyczących izotopowej metody OWW pojawia się pytanie o war-

tość limfoscyntygrafii wykonywanej przed zabiegiem operacyjnym. Badanie to pozwala uwidocznić przed zabiegiem operacyjnym umiejscowienie węzła *wartownika*. Służy także do oceny kierunku spływu chłonki z miejsca podania, co ma szczególne znaczenie w przypadku drogi chłonnej innej niż w kierunku dołu pachowego [2, 6, 14]. Niektórzy z autorów poddają w wątpliwość użyteczność limfoscyntygrafii przedoperacyjnej w oznaczaniu śródoperacyjnym węzłów *wartowników*, która ich zdaniem nie zmniejsza wyników fałszywie ujemnych [3, 4].

W opinii innych limfoscyntygrafia jest bardzo istotną częścią procesu diagnostycznego OWW i pomaga w identyfikacji umiejscowienia *wartownika* [2, 7, 8, 11, 15]. Pozytywny wynik tego badania ma ścisły związek z powodzeniem badania śródoperacyjnego [11]. Ma to szczególne znaczenie w przypadku zastosowania metody skojarzonej, barwnikowo-izotopowej OWW. Powodzenie w wykryciu węzła *wartownika* jest związane z miejscem podania znacznika izotopowego. Przytoczkowe, śródskórne miejsce podania wydaje się być lepsze aniżeli podanie przyżyzowe w przypadku zamiaru wykonania przedoperacyjnej limfoscyntygrafii. Nakładanie się źródła promieniowania miejsca podania i promieniowania węzła *wartownika* często nie pozwala na zlokalizowanie tego ostatniego [2], zaś śródoperacyjne użycie detektora promieniowania nie poprawia wyniku. Brak wyraźnego obrazu węzła chłonnego w limfoscyntygrafii może utrudnić lub uniemożliwić umiejscowienie *wartownika* w przypadku kierowania się jedynie wizualizacją wybarwionych węzłów chłonnych. W takim przypadku należy dokładnie zbadać zawartość dołu pachowego, nie mogąc kierować się wyznaczonym uprzednio rzutem węzła *wartownika* na skórę.

Zgodnie z definicją węzeł *wartownik* jest pierwszym węzłem na drodze naczyń chłonnych biegnących od guza. W opisanym przez autorów przypadku (nr 3) oznaczono osobne węzły chłonne, kwalifikujące się do opisanie ich jako węzły *wartownicze* wg definicji zarówno metody barwnikowej oraz osobno izotopowej. Kierując się jedynie definicją węzła barwnikowego, który w założeniu powinien być tym samym w metodzie izotopowej można było popełnić błąd, który mógłby być opisany jako wynik fałszywie ujemny. Wykonanie limfoscyntygrafii przedoperacyjnej i oznaczenie rzutu na skórze miejsca występowania *wartownika* może pomóc w uniknięciu popełnienia takiego błędu [12]. Wprowadzie za pomocą metody śródoperacyjnej z użyciem ręcznego detektora promieniowania węzeł *wartownik* może być także znaleziony bez wykonanej uprzednio limfoscyntygrafii, ale wyniki fałszywie ujemne są jednak znacząco niższe w przypadku wykonania tego badania przed zabiegiem operacyjnym i wyznaczenia *wartownika* [13]. Obserwacje autorów potwierdzają te wnioski. Na podstawie doświadczenia własnego i analizy poszczególnych przypadków uważa się, że wykonanie przedoperacyjnego badania limfoscyntygraficznego jest niezbędnym elementem techniki OWW. Pozwala uniknąć przeoczenia węzła *wartownika*, który może być wybarwiony po podaniu błękitu metylenowego lub nie zawierać tego barwnika. Ze względu na duże promieniowanie tła w miejscu podania w guzach umiejscowionych w kwadrancie górnym zewnętrznym niezbędne jest podanie znacznika izotopowego przytoczkowo, śródskórnie aniżeli przyżyzowo. Pozwala to uzyskać prawidłowy obraz w badaniu limfoscyntygraficznym i nie wpływa na odczyt ręcznego detektora promieniowania użytego śródoperacyjnie. W przypadku braku wyraźnego

obrazu umiejscowienia *wartownika* w obrazie limfoscyntygraficznym należy ostrożnie podchodzić do wyniku badania śródoperacyjnego. W przypadku różnic pomiędzy umiejscowieniem węzła *wartownika* oznaczonego za pomocą limfoscyntygrafii i węzłów oznaczonych śródoperacyjnie metodą barwnikową należy oznaczyć wszystkie jako węzły *wartowniki* w celach diagnostycznych. Zdaniem autorów nie wolno w takim przypadku poprzestać jedynie na diagnostyce *wartowników*, ale należy wykonać pełną limfadenektomię pachową.

PIŚMIENNICTWO

1. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Hasegawa Y, Kasugai T, Noguchi S, Koyama H. *Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients.* J Surg Oncol 2001; 76: 95-9.
2. Kern K, Rosenberg R. *Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulphur colloid.* J Am Coll Surg 2000; 191: 479-89.
3. McMasters K, Wong S, Tuttle T. *Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to accurately identify axillary sentinel lymph nodes.* Ann Surg 2000; 231: 724-31.
4. Edwards M, Whithworth P, Tafra L, McMasters K. *The details of successful sentinel lymph node staging for breast cancer.* Am J Surg 2000; 180: 257-61.
5. Martin R, Edwards M, Wong S, Tuttle T, Carlson D, Brown M, Noyes D, Glase R, Vennekotter D, Turk P, Sardi A, Ceritto P, McMasters K. *Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study.* Surgery 2000; 128: 139-44.
6. Krag D, Harlow S, Weaver D, Ashikaga T. *Radiolabeled sentinel node biopsy: collaborative trial with the National Cancer Institute.* World J Surg 2001; 25: 823-8.
7. Cody III H, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, Yeh S, Borgen P. *Complementary of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: unvaried and multivariate analysis of 966 procedures.* Ann Surg Oncol 2001; 8 (1): 13-9.

8. Tanis P, van Sandick J, Nieweg O, Valdes Olmos R, Rutgers E, Hoefnagel C. *The hidden sentinel node in breast cancer*. Eur J Nucl Med 2002; 29: 305-11.
9. Nieweg O, Jansen L, Olmos R, Rutgers E, Peterse J, Hoefnagel K, Kroon B. *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer*. Eur J Nucl Med 1999; 26 (4 Suppl): 11-6.
10. Wilhelm A, Mijnhout G, Franssen E. *Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection-an overview*. Eur J Nucl Med 1999; 26 (4 Suppl): 36-42.
11. Tuthill L, Reynolds H, Goulet R. *Biopsy of sentinel lymph nodes guided by lymphoscintigraphic mapping in patients with breast cancer*. Am J Radiology 2001; 176: 407-11.
12. Borgstein P, Pijpers R, Comans E, van Diest P, Boom R, Meijer S. *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection*. J Am Coll Surg 1998; 186: 275-83.
13. McIntosh S, Ravichandran D, Balan K, Bobrow L, Wishart G, Purushotham A. *Sentinel lymph node biopsy in impalpable breast cancer*. Breast 2001; 10: 82-3.
14. Jastrzębski T, Kopacz A. *Internal mammary sentinel lymph node-technique of identification*. J Surg Oncol 2001; 76: 1 (letter to the editor).
15. Tuthill L, Reynolds H, Goulet R. *Biopsy of sentinel lymph nodes guided by lymphoscintigraphic mapping in patients with breast cancer*. Am J Radiol 2001; 176: 407-11.
16. Jastrzębski T, Kopacz A, Lass P, Świerblewski M, Bandurski T. *Technika oznaczania węzła wartownika w raku piersi metodą śródskórnej, okołotoczkowej iniekcji znacznika izotopowego (Tc^{99m}) i błękitu metylenowego*. Współczesna Onkologia 2002, 2 (29): 70-75.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Tomasz Jastrzębski**

Klinika Chirurgii Onkologicznej
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel. (058) 349 24 40
e-mail: jasek@post.pl

WSKAZÓWKI DLA AUTORÓW

Współczesna Onkologia publikuje prace oryginalne z dziedziny onkologii doświadczalnej i klinicznej (w tym opisy przypadków), artykuły przeglądowe, streszczenia ze zjazdów i konferencji oraz listy do redakcji. Oryginalny manuskrypt, dwie kopie oraz 3,5 in. dyskietka zawierająca tekst pracy powinny być przesłane pod adresem redakcji lub pod adresem:

prof. Andrzej Mackiewicz
Zakład Immunologii
Nowotworów
Wielkopolskie Centrum
Onkologii
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
tel. (0-61) 854 06 65;
fax (0-61) 852 85 02
e-mail: amac@amu.edu.pl

Artykuły powinny być napisane w języku polskim i być zorganizowane w następujący sposób:

- 1) tytuł (w języku polskim i angielskim);
- 2) imiona, nazwiska i tytuły naukowe autorów;
- 3) instytucja, w której praca została wykonana;
- 4) streszczenia w języku polskim i angielskim (**maksimum 250 słów, nie mniej niż 200**);
- 5) słowa kluczowe (polskie i angielskie);
- 6) wstęp;
- 7) materiał i metody;
- 8) wyniki;
- 9) omówienie wyników;
- 10) podziękowania;
- 11) piśmiennictwo;
- 12) pełny adres głównego autora (również numer telefonu, faksu i e-mail).

Objętość tekstu wraz z rycinami nie powinna przekraczać 6 stron maszynopisu. Listy do redakcji nawiązujące lub nie do zamieszczonego artykułu nie powinny przekraczać 1 strony maszynopisu. Mogą zawierać 1 rycinę lub tabelę.

Bibliografia w tekście powinna być numerowana według kolejności cytowania. Numery przypisane

odpowiednim pozycjom podajemy w nawiasach kwadratowych. Pozyccje piśmiennictwa powinny zawierać nazwiska i inicjały autorów (w wypadku gdy liczba autorów przekracza 8, przedstawiamy 3 pierwsze nazwiska oraz „i wsp.”), tytuł artykułu, skrót nazwy pisma (wg Index Medicus), rok wydania, wolumen oraz strony (pierwszą i ostatnią). Rozdziały w książkach lub monografie powinny być cytowane w następujący sposób: nazwisko i inicjały autorów, tytuł rozdziału, tytuł książki, nazwisko i inicjał redaktora książki, wolumen, nazwa wydawcy, miejsce wydania, rok, strony.

Przykłady:

artykuł: Paskiewicz S, Riehle MA. *Response of Plasmodium refractory and susceptible strains of Anopheles gambiae to inoculated Sephadex beads*. Dev Comp Immunol 1994; 18: 369-75.

książki: Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce*. Wiedza i Życie, Warszawa 1993.

Rozdziały w książkach: Schranz D, Morkowski S, Abelev G. *Affinity isotachoforesis on porous membranes*. W: *Affinity electrophoresis: principles and application*, J. Bręborowicz, A. Mackiewicz (red.) CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London 1992; 61-70.

Ryciny mogą być przygotowane w formie czarno-białej lub w kolorze. W wypadku przygotowania w formie elektronicznej ryciny powinny być zapisane w jednym z wymienionych formatów: cdr, tiff, jpg, ai lub eps. Natomiast fotografie przesyłane do nas w formie elektronicznej powinny posiadać rozdzielczość 300 dpi oraz rozszerzenia tiff lub jpg. Tabele powinny być dostarczone w formie maszynopisu i zawierać tytuł w języku polskim i angielskim (również na dyskietce). Opisy do rycin i tabel (w języku polskim i angielskim) powinny być załączone na oddzielnych stronach.

Redakcja