

Biopsja węzła chłonnego wartowniczego. Podsumowanie spostrzeżeń własnych

Dariusz Nejc, Arkadiusz Jeziorski

Chociaż definicję węzła wartownika przedstawił po raz pierwszy Cabanas w 1977 roku, to samą ideę węzła chłonnego wartowniczego opisał prawdopodobnie jako pierwszy Braithwaite w 1923 roku. Samo pojęcie „węzła wartownika” wprowadził do języka medycznego Gould w 1960 roku. Dynamiczny rozwój biopsji węzła wartowniczego nastąpił jednak dopiero po 1992 roku, kiedy Morton i współpracownicy opisali zastosowanie tej metody u chorych na czerniaka skóry. W Klinice Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi, pierwszą biopsję węzła wartowniczego wykonano u chorego na czerniaka skóry w 1999 roku. Obecnie metodę tę stosuje się u chorych na czerniaka skóry oraz raka piersi, żołądka i jelita grubego. Od chwili wprowadzenia biopsji węzła wartowniczego do praktyki klinicznej, prowadzone są rozległe badania naukowe nad samą metodą. Badania te dotyczą przede wszystkim takich zagadnień jak: 1) bezpieczeństwo personelu wykonującego biopsje, 2) możliwości wprowadzenia usprawnień metody, 3) krytyczna ocena wartości biopsji węzła wartowniczego oraz 4) pozastandardowe zastosowania biopsji węzła wartowniczego.

Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie naszych doświadczeń i wyników badań nad zastosowaniem biopsji węzła wartowniczego u chorych na raka piersi i czerniaka skóry.

Sentinel node biopsy – a summary of own experiences

Although the definition of the sentinel node was presented by Cabanas in 1977, the concept of the sentinel node had been initially described by Braithwaite in 1923 and the term “sentinel node” was first used by Gould in 1960. The dynamic development of the sentinel node biopsy technique began in 1992, when Morton et al. published the results of the use of the method in patients with skin melanoma. We started using the sentinel lymph node technique at the Department of Surgical Oncology of the Medical University of Lodz in 1999. The first patient who underwent such a procedure in our Department also had skin melanoma. From the very beginning of the use of sentinel node biopsy technique we started extensive studies of the method itself. Our studies have been focused on: (1) radiation safety of the medical staff performing biopsy, (2) possible improvement of the method, (3) critical evaluation of the value of sentinel node biopsy, and (4) the use of technique in case of unusual clinical indications and purposes. In this paper we have described our experiences and the results of our studies carried out in patients with skin melanoma and breast cancer.

Słowa kluczowe: węzeł wartowniczy, biopsja węzła wartowniczego

Key words: sentinel node, sentinel node biopsy

Wprowadzenie

Problematyka „węzła wartowniczego” jest omawiana już prawie 50 lat. Pierwszy raz pojęcie „węzła wartownika” zastosowali Gould i wsp. [1] 48 lat temu, publikując w 1960 roku w czasopiśmie *Cancer* artykuł pt.: „Observations on ‘sentinel node’ in cancer of the parotid”. Sama koncepcja „węzła wartownika” jest jeszcze starsza. Za jej ojca można uznać Braithwaite’a, który w 1923 roku użył pojęcia *glands sentinel* dla określenia węzłów chłonnych zbierających chłonkę z danego obszaru ciała [2]. W 1977

roku Cabanas [3] opisał swoje doświadczenia w mapowaniu sływu chłonki oraz poszukiwaniu „węzła wartownika” u 100 chorych na raka pęca. W swojej publikacji przedstawił on obowiązującą do dziś definicję: „Węzeł wartownik (*sentinel lymph node* – SLN) jest pierwszym węzłem chłonnym na drodze sływu chłonki z obszaru guza pierwotnego i w związku z tym jest pierwszym miejscem gromadzenia się przerzutowych komórek nowotworowych. Jeśli w węzle wartowniku nie ma przerzutów, nie powinno ich być również w innych węzłach. Jeżeli przerzuty są obecne w węzle wartowniku, to mogą, choć nie muszą, występować w pozostałych węzłach chłonnych grupy, w której się znajdował.”

Gwałtowny rozwój techniki biopsji węzła wartowniczego jako metody oceny stanu węzłów chłonnych, a co

za tym idzie, stopnia zaawansowania nowotworów, rozpoczął się dopiero w 1992 roku, kiedy Morton i wsp. [4] opisali swoje doświadczenia w stosowaniu biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry. Do identyfikacji węzła wartownika Morton i wsp. [4] zastosowali niebieski barwnik. W 1993 roku Alex i Krag [5] do identyfikacji węzła wartowniczego zastosowali po raz pierwszy śródoperacyjną detekcję promieniowania gamma. Połączenie trzech metod zastosowanych przez Cabanas'a i wsp. [3], Mortona i wsp. [4] oraz Alex'a i Krag'a [5], czyli limfoscyntygrafii, barwienia niebieskim barwnikiem oraz śródoperacyjnej detekcji promieniowania gamma, okazało się najskuteczniejszym sposobem identyfikacji węzłów wartowniczych i jest powszechnie stosowane w codziennej praktyce onkologicznej [6]. W Polsce biopsję węzła wartowniczego po raz pierwszy wykonano w 1994 roku w Klinice Chirurgii Onkologicznej AM w Gdańsku [7]. W Klinice Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi pierwszą biopsję węzła wartowniczego wykonano u chorego na czerniaka skóry w 1999 roku. W ciągu następnych 8 lat, w Klinice przeprowadzono biopsję węzła wartowniczego u ponad 500 chorych na czerniaka skóry. Poza tym metodę stosuje się u chorych na raka piersi [8-12]; badane jest także jej zastosowanie u chorych na raka żołądka [13-15] i raka jelita grubego [16].

W ciągu 48 lat, od czasu gdy po raz pierwszy wykorzystano pojęcie „węzła wartownika”, ukazało się ponad 5500 prac poświęconych tej metodzie. Na wiele pytań, co do wartości metody, uzyskano już odpowiedź. Bardzo wiele aspektów technicznych i problemów metodologicznych zostało wyjaśnionych. Biopsję węzła wartowniczego wprowadzono do standardów postępowania u chorych na raka piersi i czerniaka skóry. W raku piersi wynik oceny stanu węzła wartowniczego stał się nawet elementem klasyfikacji stopnia zaawansowania w skali TNM. W czerniaku skóry wykazano, że wykonanie biopsji węzła wartowniczego, a następnie wykonanie wczesnej selektywnej limfadenektomii u chorych, u których stwierdzono przerzuty do węzła wartowniczego, ma korzystny wpływ na przeżycia [17].

W ciągu ostatnich dziewięciu lat w Klinice Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi prowadzono szeroko zakrojone własne badania naukowe nad biopsją węzła wartowniczego, badania te są nadal kontynuowane. W początkowej fazie tych badań skupiono się na podstawowych zagadnieniach związanych z metodyką, skutecznością i bezpieczeństwem biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry. Wyniki tych badań zostały opublikowane w literaturze polskojęzycznej. Wykazano, przede wszystkim, że biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry jest zabiegiem bezpiecznym dla chorych poddawanych temu zabiegowi [18]. W pierwszej pilotowej grupie chorych na czerniaka skóry, poddanych biopsji węzła wartowniczego w Klinice od 1999 roku do 2001 roku, nie stwierdzono żadnych powikłań w czasie i po limfoscyntygrafii, oraz w trakcie i po podaniu barwnika [18]. U 96% chorych chirurgiczna część procedury była niepowikłana. Powikłania pooperacyjne wczesne obejmowały powstanie: krwiaka u 1 chorego (1,25%),

prześciowej torbieli chłonnej u 9 chorych (11,25%) oraz prześciowego obrzęku kończyny u 7 chorych (8,75%) [18]. Analiza biopsji węzła wartowniczego u pierwszych 74 chorych na czerniaka skóry potwierdziła, że limfoscyntygrafia przedoperacyjna i śródoperacyjny pomiar promieniowania gamma stanowią podstawowe elementy biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry. Zastosowanie wszystkich trzech metod wykrywania węzła wartowniczego pozwoliło na identyfikację węzła wartowniczego w 96% przypadków. Odstąpienie od limfoscyntygrafii przedoperacyjnej i śródoperacyjnego pomiaru promieniowania gamma oraz oparcie się tylko na metodzie barwnikowej spowodowałoby, że odsetek przypadków, w których zidentyfikowano węzeł wartowniczy, wyniósłby tylko 77% [19]. Stwierdzono ponadto, że czas potrzebny do identyfikacji węzła wartowniczego zależał od położenia pierwotnego ogniska czerniaka skóry. Najkrócej trwała identyfikacja węzła wartowniczego u chorych, u których ognisko pierwotne było położone na kończynie dolnej, a najdłużej u chorych, u których ognisko pierwotne było położone na głowie i szyi [20]. Poddano również analizie związku między obecnością przerzutów w węzłach chłonnych wartowniczych, a cechami klinicznymi chorych oraz cechami kliniczno-patologicznymi pierwotnego ogniska czerniaka. Stwierdzono, że grubość guza pierwotnego oraz głębokość naciekania skóry w ognisku pierwotnym są wprost proporcjonalnie związane z ryzykiem wystąpienia przerzutów w węzle wartowniczym. Poza tym, ryzyko to było podwyższone u chorych, u których ognisko pierwotne było owrzodzone oraz u chorych, u których ognisko pierwotne było położone na tułowiu, w pobliżu przedniej lub tylnej linii pośrodkowej ciała [21]. Uzyskane wyniki stanowiły podstawę rozprawy na stopień doktora nauk medycznych pt.: „Wykrywanie węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry z zastosowaniem limfoscyntygrafii, śródoperacyjnego barwienia oraz ręcznego detektora promieniowania gamma” [6].

Wprowadzenie biopsji węzła wartowniczego u chorych na raka piersi poprzedzono, podobnie jak w przypadku czerniaka skóry, gruntowną analizą piśmiennictwa. Owocem tej analizy była praca przeglądowa opublikowana w *Nowotworach* w 2000 roku [22]. Zagadnienia dotyczące biopsji węzła wartowniczego u chorych na raka piersi były również przedmiotem dwóch kolejnych prac przeglądowych, opublikowanych w 2004 roku we *Współczesnej Onkologii* [23, 24].

Doświadczenia własne oraz dogłębna analiza piśmiennictwa medycznego stanowiły podstawę wiedzy zawartej w rozdziale pt.: „Biopsja węzła wartowniczego”, w podręczniku *Onkologia: podręcznik dla studentów i lekarzy* pod redakcją: R. Kordka, J. Jassema, M. Krzakowskiego i A. Jeziorskiego, wydanego po raz pierwszy w 2003 roku [25].

Biopsja węzła wartowniczego jest dobrym narzędziem diagnostycznym w rękach doświadczonego chirurga, współpracującego z doświadczonym zespołem specjalistów medycyny nuklearnej oraz patologów. Wartości metody nie zmienia również to, że biopsja węzła

wartowniczego jest zagadnieniem organizacyjnie bardzo wymagającym, wydłużającym proces diagnostyczno-leczniczy oraz narażający osoby wykonujące biopsję na działanie promieniowania jonizującego. Należy jednak pamiętać, że aby w pełni ocenić wartość biopsji węzła wartowniczego konieczne jest uzyskanie obserwacji odległych. Dopiero wtedy można ocenić częstość i wagę powikłań późnych. Obserwacje odległe chorych poddanych biopsji węzła wartowniczego mają szczególne znaczenie w odniesieniu do czerniaka skóry, ponieważ tylko prowadząc obserwacje odległe można zweryfikować, czy pobrany do badania węzeł chłonny był rzeczywiście „węzłem wartowniczym”, czy innym węzłem chłonnym, omyłkowo uznanym za „węzeł wartowniczy”.

Naszkicowane powyżej zagadnienia stanowiły motto prac badawczych nad biopsją węzła wartowniczego, prowadzonych w ciągu ostatnich kilku lat w Klinice. Badania te dotyczyły przede wszystkim: bezpieczeństwa personelu wykonującego biopsję węzła wartowniczego, prób usprawnienia procedury diagnostyczno-leczniczej u chorych na czerniaka skóry oraz oceny odsetka przypadków, w których u chorych na czerniaka skóry błędnie zidentyfikowano węzeł wartowniczy.

Korzyści płynące z zastosowania biopsji węzła wartowniczego uzasadniają podejmowanie prób stosowania tej metody w przypadkach nie określonych standardami postępowania, dlatego podjęto badania nad zastosowaniem biopsji węzła wartowniczego w specjalnych, rzadkich postaciach nowotworów, oraz nad zastosowaniem techniki biopsji węzła wartowniczego do badań *ex vivo*.

Bezpieczeństwo personelu

Wielokrotnie, praktycznie od chwili wprowadzenia biopsji węzła wartowniczego do naszej praktyki klinicznej, spotykaliśmy się z pytaniami dotyczącymi bezpieczeństwa personelu wykonującego to badanie. Niejednokrotnie niepokój o własne bezpieczeństwo wyrażał się niechęcią do brania udziału w prowadzonych przez nas zabiegach. Niepokój ten był wyrażany przez niektórych lekarzy anesteziologów, chirurgów, pielęgniarki instrumentariuszki oraz salowe. Problemu nie rozwiązały wstępne pomiary dozymetryczne, przeprowadzone przez Pracownię Ochrony Radiobiologicznej WSS im. Kopernika w Łodzi. Zapoznanie się z piśmiennictwem medycznym nie przyniosło oczekiwanych wyników, ponieważ prace poświęcone wielkościom dawek pochłoniętych przez personel medyczny były nieliczne, a ich wyniki rozbieżne. Autorzy tych prac stosowali różną metodykę pomiarów dozymetrycznych, a co najważniejsze, wykonywali biopsję węzła wartowniczego stosując inne aktywności radiofarmaceutyku, inne nośniki oraz inny odstęp czasowy między podaniem radiofarmaceutyku, a wykonaniem biopsji. Co najważniejsze, nie znaleziono w piśmiennictwie medycznym informacji na temat dawek promieniowania pochłoniętych przez ręce instrumentariuszki, pielęgniarki pomocniczej, anesteziologa oraz pielęgniarki anesteziologicznej. Jedyne wyjściem z sytuacji było zaplanowanie oraz przeprowadzenie własnych, rozległych badań dozymetrycznych.

Biorąc pod uwagę rodzaj promieniowania, z którym mamy do czynienia w czasie biopsji węzła wartowniczego (promieniowanie gamma) oraz aspekty techniczne procedury uznano, że najbardziej narażone na promieniowanie będą te części ciała, które mogą wchodzić w bezpośredni i najdłuższy kontakt ze źródłem promieniowania. Dlatego też zdecydowano się wykonać pomiary dawek promieniowania, umieszczając dozymetry na rękach personelu medycznego. Największą liczbę dozymetrów postanowiono umieścić na rękach lekarza wstrzykującego radiofarmaceutyk oraz chirurga wykonującego biopsję węzła, ponieważ założono, że ręce właśnie tych lekarzy będą najbardziej narażone na promieniowanie jonizujące.

Badanie przeprowadzono w 2004 roku w czasie biopsji węzła wartowniczego, wykonywanych w dwóch grupach chorych: w grupie 22 chorych na czerniaka skóry oraz w grupie 13 chorych na raka piersi. W czasie każdego zabiegu dawki promieniowania były rejestrowane przez 57 wysokoczułych dozymetrów termoluminescencyjnych (TLD), rozmieszczonych na rękach: lekarza wstrzykującego znacznik w czasie limfoscyntygrafii (42 dozymetry), chirurga wykonującego zabieg (10 dozymetrów), chirurga asystującego (1 dozymetr), instrumentariuszki (1 dozymetr), pielęgniarki pomagającej (1 dozymetr), anesteziologa (1 dozymetr) i pielęgniarki anesteziologicznej (1 dozymetr). W czasie każdego zabiegu jeden dozymetr umieszczano w odległości około 5 metrów od chorego, w celu pomiaru promieniowania tła. Wyniki odczytów dawek zarejestrowanych przez dozymetry umieszczone na rękach personelu pomniejszono o dawkę zarejestrowaną przez dozymetr rejestrujący promieniowanie tła.

Wyniki badań przeprowadzonych w obu grupach chorych (chorzy na czerniaka skóry i raka piersi) przyniosły podobne wyniki. Stwierdzono, że dawki zarejestrowane przez dozymetry umieszczone na rękach personelu są małe. Lekarz, który wstrzykuje radiofarmaceutyk chorem na czerniaka skóry może wykonać rocznie do 1900 procedur, zanim dawki pochłonięte przez jego ręce osiągną dawkę graniczną dla kończyn i skóry, ustaloną przez International Commission on Radiological Protection dla pracowników narażonych zawodowo na promieniowanie. U chorych na raka piersi lekarz wstrzykujący radiofarmaceutyk może wykonać nawet do 3000 procedur rocznie.

Chirurg wykonujący biopsję węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry może wykonać do 2150 zabiegów rocznie, zanim dawki pochłonięte przez jego ręce osiągną dawkę graniczną dla kończyn i skóry, ustaloną przez International Commission on Radiological Protection dla populacji generalnej. U chorych na raka piersi chirurg może wykonać do 2250 zabiegów rocznie.

Badania przeprowadzone w obu grupach jednoznacznie wykazały, że największe dawki promieniowania pochłaniają trzy palce niedominującej lewej ręki lekarza wstrzykującego znacznik: kciuk, palec wskazujący i palec trzeci. Wynik ten można uzasadnić klinicznie: w tych trzech palcach lekarz przytrzymywał strzykawkę zawierającą radiofarmaceutyk. Dawki promieniowania zarejestrowane przez dozymetry umieszczone na rękach chirurga wykonującego zabieg były o wiele niższe (od 7

do 14 razy) niż dawki zarejestrowane przez dozymetry umieszczone na rękach lekarza wstrzykującego radiofarmaceutyk. Dawki zarejestrowane na ręce dominującej chirurga były wyższe niż zarejestrowane przez dozymetry umieszczone na ręce niedominującej. Były to jednak różnice niewielkie. Najwyższe dawki zarejestrował dozymetr umieszczony na opuszcze palca wskazującego dominującej ręki chirurga wykonującego zabieg.

Ciekawym spostrzeżeniem było to, że dawki zarejestrowane przez dozymetry umieszczone na rękach pozostałego personelu były niewiele mniejsze od dawek zarejestrowanych przez dozymetry umieszczone na rękach chirurga operującego. To zjawisko było prawdopodobnie związane z faktem, że instrumentariuszka, anestezjolog oraz pielęgniarki pomagające instrumentariuszce i anestezjologowi przez długi czas byli poddani ekspozycji na promieniowanie. Było to związane z zaangażowaniem tych członków zespołu w układanie chorego na stole operacyjnym, znieczulanie chorego, wykonywanie opatrunku oraz, co najważniejsze, przekazywanie wyciętego węzła wartowniczego (preparatu) do badania histopatologicznego.

Zupełnie nową obserwacją było to, że dawki pochłonięte przez ręce chirurga asystującego były mniejsze od dawek pochłoniętych przez ręce instrumentariuszki. Było to prawdopodobnie związane z faktem, że trzymany przez chirurga-asystenta hak mógł działać jak ekran dla promieniowania, chroniąc jego ręce.

Wiele z obserwacji poczynionych w czasie omawianych badań ma charakter pionierski. Przede wszystkim, po raz pierwszy wykonano pomiary dawek pochłoniętych przez ręce instrumentariuszki, pielęgniarki pomagającej instrumentariuszce, anestezjologa oraz pielęgniarki anestezjologicznej. Ponadto, jako pierwsi przeprowadziliśmy tak szczegółową ocenę rozkładu wielkości dawek pochłoniętych przez ręce osób najbardziej narażonych na promieniowanie, to znaczy lekarza podającego znacznik (42 dozymetry) i chirurga (10 dozymetrów). Porównanie uzyskanych wyników z wynikami nielicznych badań przeprowadzonych przez innych autorów było bardzo trudne. Wynikało to z faktu, że badacze ci przeprowadzili badania o wiele mniej rozległe lub stosowali inne techniki pomiarowe. Szczegółową dyskusję zamieściliśmy w dwóch pracach oryginalnych, które ukazały się w *Journal of Surgical Oncology* [26] i w *European Journal of Surgical Oncology* [27]. Można jednak w skrócie podsumować, że uzyskane przez nas wyniki wskazują, że dawki promieniowania pochłaniane przez personel są mniejsze niż zaobserwowali to inni autorzy.

Usprawnienia

Równie ważnym i bardzo często dyskutowanym zagadnieniem, zarówno przez lekarzy jak i przez chorych poddawanych biopsji węzła wartowniczego, była uciążliwość spowodowana wieloetapowością leczenia. Pierwotne leczenie chirurgiczne chorych na czerniaka skóry często składa się aż z trzech oddzielnych zabiegów operacyjnych: usunięcia guza pierwotnego, poszerzenia zakresu wycię-

cia ogniska pierwotnego i biopsji węzła wartowniczego oraz usunięcia regionalnych węzłów chłonnych (u chorych, u których stwierdzono przerzuty czerniaka w węzle wartowniczym). Wiąże się to z koniecznością nawet trzykrotnej hospitalizacji, stresem chorego spowodowanym wielokrotnymi hospitalizacjami i długim czasem oczekiwania na kolejne wyniki histopatologiczne oraz ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań chirurgicznych, związanym z wykonaniem trzech oddzielnych procedur chirurgicznych w krótkim okresie czasu.

Gdyby możliwa była śródoperacyjna ocena stanu węzła wartowniczego, u części chorych leczenie można by skrócić o jeden etap, wykonując biopsję węzła wartowniczego wraz z jednoczasową selektywną limfadenektomią. Niestety, w przypadku oceny węzłów wartowniczych, nie stosuje się badania śródoperacyjnego metodą skrawków mrożonych. Rozwiązaniem problemu mogłoby okazać się wykorzystanie techniki śródoperacyjnej biopsji odciskowej, z którą zapoznaliśmy się w Klinice Chirurgii Onkologicznej AM w Gdańsku, dzięki uprzejmości dr Tomasza Jastrzębskiego. Zastosowanie biopsji odciskowej węzła wartowniczego było bardzo intensywnie badane w czasie zabiegów wykonywanych u chorych na raka piersi. Co zaskakujące, w chwili podejmowania przez nas badań nad tą metodą u chorych na czerniaka skóry, w piśmiennictwie międzynarodowym opublikowano jedynie trzy prace dotyczące zastosowania tej metody w tej właśnie grupie chorych.

Badanie przeprowadzono w grupie 85 chorych na czerniaka skóry, u których pobrano do badania 148 węzłów wartowniczych [28]. Każdy węzeł wartowniczy był przecinany na pół wzdłuż długiej osi. Płaszczyzna cięcia obejmowała miejsce wejścia naczyń chłonnych do węzła wartowniczego. Następnie każda połowa węzła była delikatnie przyciskana do szkiełka podstawowego. W taki sposób, z każdego węzła chłonnego uzyskiwano dwa „odciski”. Preparaty utrwalano oraz barwiono hematoksyliną i eozyną. Przecięte na pół węzły wartownicze utrwalano, a następnie poddawano standardowej obróbce histopatologicznej. Wykonywano również badania immunohistochemiczne (HMB45) preparatów uzyskanych z węzła chłonnego. Wyniki uzyskane metodą biopsji odciskowej porównano z wynikami rutynowego badania histopatologicznego i immunohistochemicznego.

Nasze badanie [28] wykazało, że badanie węzłów wartowniczych u chorych na czerniaka skóry, metodą biopsji odciskowej jest badaniem wiarygodnym. W żadnym przypadku nie uzyskano bowiem fałszywie dodatniego wyniku oceny węzła wartowniczego metodą biopsji odciskowej (swoistość metody: 100%). W związku z tym stwierdzono, że w oparciu o pozytywny wynik biopsji odciskowej węzła wartowniczego można podjąć decyzję o jednoczasowym wykonaniu limfadenektomii. Niestety, badanie to cechuje średnia czułość. Możliwe było tylko zidentyfikowanie przerzutów czerniaka tylko w 44% węzłów wartowniczych, w których przerzuty się znajdowały. Podsumowując wyniki badania stwierdzono, że „dokładność” badania węzłów wartowniczych metodą biopsji odciskowej wyniosła 94%. Oznacza to, że stosując

biopsję odciskową w naszym badaniu, trafnie określono stan węzła wartowniczego w 94% przypadków. Ten wynik powoduje, że uznano metodę za wartościową [28].

Oczywiście największe nasze zainteresowanie wzbudziły te przypadki, w których uzyskano wyniki fałszywie-ujemne. Okazało się, że w większości przypadków (6 z 9 przypadków), w których biopsja odciskowa węzła nie wykazała obecności istniejących przerzutów, przerzuty te były bardzo małe i umiejscowione podtorebkowo. Płaszczyna cięcia mogła ominąć te przerzuty. Wydaje się, że wyników fałszywie-ujemnych, powstających w takim mechanizmie, nie da się uniknąć. Pozostałe trzy fałszywie-ujemne wyniki uzyskano na samym początku prowadzenia przez nas badań. Prawdopodobnie, zadziałał mechanizm „krzywej uczenia”. Istnieje zatem prawdopodobieństwo, że tych trzech wyników fałszywie-ujemnych można by uniknąć, a rzeczywista wartość metody jest większa.

Po wykonaniu biopsji odciskowej, węzły wartownicze są zawsze wysyłane do badania histopatologicznego i immunohistochemicznego. W ten sposób przerzuty, nie wykryte metodą biopsji odciskowej, zostają zidentyfikowane przy pomocy badania histopatologicznego i/lub immunohistochemicznego. Dzięki temu biopsja odciskowa nie zwiększa ryzyka „przeoczenia” przerzutów w węzłach wartowniczych. Metoda jest tania, krótka i łatwa. Ryzyko utraty materiału do badania histopatologicznego jest niewielkie. Można wręcz powiedzieć, że metoda, oprócz wysokiej wiarygodności, ma wiele innych zalet. Mimo to nie zdecydowano się na jej wprowadzenie do praktyki klinicznej. Gdy uzyskaliśmy wyniki naszych badań, w piśmiennictwie istniały jedynie trzy inne prace na temat wyników biopsji odciskowej węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry. Obecnie, trzy lata później, są jedynie cztery takie prace. Chociaż wyniki uzyskane przez pozostałych autorów są bardzo podobne do naszych wyników, to jednak mamy wątpliwości natury prawnoubezpieczeniowej. Tak mała liczba prac na temat biopsji odciskowej powoduje, że nie można tej metody uznać za metodę standardową, a jedynie za metodę eksperymentalną. Stąd wątpliwości, czy można podejmować podstawowe decyzje terapeutyczne w oparciu o wyniki uzyskane metodą eksperymentalną. Postanowiono poczekać, aż pula prac na temat badanej metody będzie większa. Jeżeli wyniki przedstawiane w tych pracach potwierdzą wiarygodność metody, prawdopodobnie wówczas włączymy metodę biopsji odciskowej węzła wartowniczego do naszej praktyki klinicznej.

Rzeczywista trafność identyfikacji węzłów wartowniczych u chorych na czerniaka skóry

U chorych na czerniaka skóry, u których regionalne węzły chłonne nie są wyczuwalne, możliwe są trzy sposoby postępowania.

1. Można usuwać regionalne węzły chłonne „zapobiegawczo” u wszystkich chorych. Jednakże, u większości chorych na czerniaka skóry w usuniętych „zapobiegawczo” węzłach chłonnych nie stwierdza się przerzu-

tów. Dlatego też „zapobiegawcze” usuwanie węzłów chłonnych wiąże się z tak zwanym „leczeniem nadmiernym” (*overtreatment*) większości chorych. Poza tym, u chorych na czerniaka tułowia, u których możliwy jest spływ chłonki do kilku grup węzłów chłonnych [29], nie wiadomo, czy usuwać wszystkie grupy węzłów chłonnych (dwie pachowe i dwie pachwinowe), czy tylko wybrane. Jeżeli wybrane, to które wybrać? Z tych wszystkich powodów, współcześnie nie usuwa się „zapobiegawczo” węzłów chłonnych u chorych na czerniaka skóry.

2. Po usunięciu ogniska pierwotnego u wszystkich chorych, u których węzły chłonne nie są wyczuwalne, można prowadzić dokładne obserwacje pooperacyjne. Gdy przerzuty w węzłach chłonnych ujawnią się klinicznie, wówczas wykonuje się selektywną limfadenektomię leczniczą. Jest to postępowanie, które było stosowane powszechnie przed erą „węzła wartowniczego”. Jest to tak zwana taktyka „czekaj i obserwuj” (*wait and see*).
3. Można wykonać biopsję węzła wartowniczego i wczesną limfadenektomię leczniczą tylko u tych chorych, u których w węzle wartowniczym stwierdza się przerzuty. Opublikowane ostatnio w *New England Journal of Medicine* przez Mortona i wsp. [17] wyniki badań nad losami chorych na czerniaka skóry wskazują, że rokowanie chorych, u których zastosowano taktykę „czekaj i obserwuj” jest gorsze niż chorych, u których wykonano wczesną limfadenektomię selektywną w oparciu o wyniki biopsji węzła wartowniczego. Można zatem stwierdzić, że taktyka „czekaj i obserwuj” przynosi gorsze wyniki, niż taktyka postępowania oparta na biopsji węzła wartowniczego i wczesnej limfadenektomii selektywnej. Wyniki pracy Mortona i wsp. [17] stanowią uzasadnienie dla wykonywania biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry.

Prawidłowa identyfikacja węzła wartowniczego ma podstawowe znaczenie dla trafnej identyfikacji tych chorych, u których powinno się wykonać wczesną limfadenektomię selektywną. Od samego początku naszych badań nad zastosowaniem biopsji węzła wartowniczego zdawaliśmy sobie sprawę z faktu, iż szybka i bezpośrednia weryfikacja trafności identyfikacji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry nie jest możliwa. Taka weryfikacja byłaby możliwa, gdyby w każdym przypadku wykonania biopsji węzła wartowniczego rutynowo usuwano całą grupę węzłów chłonnych. Można by wówczas stwierdzić, czy istnieją takie przypadki, w których pobrany do badania węzeł nie zawierał przerzutów, natomiast były one obecne w innych węzłach tej grupy. Świadczyłoby to, że pobrany do badania węzeł nie był węzłem „wartowniczym”, tylko innym węzłem „niewartowniczym”, a uzyskany wynik oceny stanu węzła wartowniczego był wynikiem fałszywie-ujemnym.

Jak wspomniano, u chorych na czerniaka skóry nie można określić w jakim odsetku przypadków uzyskano wyniki fałszywie-ujemne. Można jedynie wstępnie określić, w jakim odsetku przypadków udało się zidentyfikować wybarwiony i/lub radioaktywny węzeł chłonny,

który „prawdopodobnie” jest węzłem wartowniczym [30]. Jedynym sposobem oceny odsetka wyników fałszywie ujemnych jest obserwacja kliniczna oraz stwierdzenie, w jakim odsetku przypadków doszło do wznowy regionalnej w tych grupach węzłów chłonnych, w których pobrano do badania węzeł wartowniczy nie zawierając przerzutów. Można przypuszczać, że w tych przypadkach pobrany do badania węzeł nie był węzłem wartowniczym, ale innym węzłem chłonnym.

Konsekwencją pomyłki w czasie identyfikacji węzła wartowniczego i uzyskania wyniku fałszywie-ujemnego jest to, że u chorego z niejawnymi klinicznie przerzutami w węzłach chłonnych nie wykona się wczesnej limfadenektomii leczniczej. U chorych, u których uzyskano wynik fałszywie-ujemny, limfadenektomia jest możliwa dopiero, gdy przerzuty ujawnią się klinicznie. Jest to w rzeczywistości taki sam sposób postępowania, jak opisana wcześniej taktyka „czekaj i obserwuj”. Dlatego też konsekwencje błędu w identyfikacji węzła wartowniczego nie są dramatyczne. Prowadzą jedynie do tego, że część chorych będzie leczona suboptymalnie starym sposobem. Od wprawy zespołu wykonującego biopsje węzła wartowniczego zależy, jak duży będzie to odsetek chorych.

Jak wynika z przeprowadzonych przez nas badań nad trafnością identyfikacji węzłów wartowniczych u chorych na czerniaka skóry [31], biopsja węzła wartowniczego, wykonywana w okresie „krzywej uczenia”, pozwoliła na trafne wskazanie jedynie 68% grup węzłów chłonnych, w których znajdowały się przerzuty czerniaka. Pozostałe 32% grup węzłów chłonnych, w których znajdowały się przerzuty czerniaka, to grupy, w których nie stwierdzono przerzutów w węzle wartowniczym, natomiast ujawniły się one klinicznie w okresie obserwacji. U 218 chorych poddanych biopsji węzła wartowniczego po okresie „krzywej uczenia się”, trafnie wskazano 82% grup węzłów chłonnych, w których znajdowały się przerzuty czerniaka [31].

Uważamy, że dopiero przeprowadzenie takiej analizy pozwala na uzyskanie rzetelnej wiedzy na temat rzeczywistej wartości biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry. Z przedstawionych przez nas wyników jasno wynika, że biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry nie jest metodą tak łatwą, jak wydaje się większości chirurgów, którzy rozpoczynają jej stosowanie. Bardzo często węzeł chłonny, który zidentyfikowali jako „węzeł wartowniczy”, odnosząc „sukces”, nie jest rzeczywistym węzłem wartowniczym. Będą to jednak mogli ocenić dopiero po kilku latach, jeżeli zechcą prowadzić dokładne obserwacje operowanych przez siebie chorych.

W naszym przypadku w okresie „krzywej uczenia”, pomimo iż zidentyfikowano wybarwiony na niebiesko i/lub radioaktywny węzeł chłonny aż w 96% przypadków, jak wynika z dalszych obserwacji klinicznych, udało nam się prawidłowo zakwalifikować do dalszego leczenia tylko około 68% grup węzłów chłonnych, w których znajdowały się przerzuty. Dlatego też uważamy, i podkreślamy to z całą mocą, że biopsję węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry powinny wykonywać osoby mające duże doświadczenie w stosowaniu tej metody.

Zastosowania pozastandardowe

Zastosowanie biopsji węzła wartowniczego jest obwarowane licznymi zastrzeżeniami. Niektóre wynikają z konieczności ścisłej współpracy specjalistów kilku różnych dziedzin (specjalisty medycyny nuklearnej, chirurga, patologa) oraz posiadania kosztownego sprzętu (przede wszystkim zakładu medycyny nuklearnej). Inne wynikają z obaw, iż osoby, które nie wykonują odpowiedniej liczby biopsji i w związku z tym posiadają mniejszą wprawę, mogą nie wykonywać biopsji w sposób optymalny. Jest to udowodnione i szeroko znane jako zjawisko „krzywej uczenia”. Ryzyko popełnienia błędu przez osobę mało doświadczoną jest znaczne i w konsekwencji, wyniki uzyskiwane przez tę osobę mogą być mało wiarygodne. Jednakże w naszej Klinice liczba wykonywanych rocznie biopsji węzła wartowniczego jest znaczna (kilka tygodniowo). Poza tym Klinika jest jednocześnie placówką naukowo-badawczą. Dlatego też, niejednokrotnie podejmowano próby pozastandardowego zastosowania techniki biopsji węzła wartowniczego.

Bardzo dobrym przykładem jest pierwsze na świecie zastosowanie biopsji węzła wartowniczego u chorego na bezbarwnikowego czerniaka żołądka. Opis tego przypadku ukazał się w *Melanoma Research* w 2005 roku [32]. Inny ciekawy przykład to udana próba biopsji węzłów wartowniczych u chorego, u którego rozpoznano 5 pierwotnych ognisk czerniaka skóry (w tym trzy sklasyfikowano jako Clark III). W żadnym ze zidentyfikowanych węzłów wartowniczych nie stwierdzono przerzutów. Wobec powyższego nie wykonano u chorego żadnej limfadenektomii. Po upływie ponad czterech lat od wykonania biopsji węzłów wartowniczych u tego chorego pozostaje on nadal pod obserwacją w stanie dobrym, bez progresji choroby [33].

Do swoich niewątpliwych osiągnięć możemy zaliczyć pracę opisującą zastosowanie biopsji węzła wartowniczego u dwóch chorych na raka Pageta piersi. Praca, która ukazała we *Współczesnej Onkologii* w 2004 roku, jest jednym z pierwszych opisów wykorzystania tej metody u chorych na raka Pageta [34]. Dość powiedzieć, że pierwsza praca oryginalna na temat biopsji węzła wartowniczego u chorych na raka Pageta piersi ukazała się w piśmiennictwie światowym dopiero rok później.

Wydaje się jednak, że najciekawszym pozastandardowym zastosowaniem biopsji węzła wartowniczego było pierwsze na świecie zastosowanie tej metody *ex vivo* w preparatach po mastektomii [35, 36]. Dzięki naszemu badaniu możemy zasugerować, że jednym z mechanizmów powstawania wznów miejscowych u chorych na raka piersi może być mechanizm powstawania przerzutów *in transit*.

Biopsja węzła wartowniczego *ex vivo* w preparatach po amputacji piersi

Podczas wykonywania biopsji węzła wartowniczego u chorych na raka piersi poddawanych zmodyfikowanej radykalnej amputacji piersi, wiele razy obserwowaliśmy,

że po wykonaniu poprzecznego cięcia skórno (typu Stewarta), w czasie wypreparowywania górnego płata skórno, dochodzi do wylania się pozostałości niebieskiego barwnika do pola operacyjnego. Barwnik wylewał się z brzegu preparatu i z brzegu płata skórno górnego, pomiędzy linią środkowo-obojęzyczną, a pachową przednią. Analizując to zjawisko postawiliśmy hipotezę, że wykonując cięcie poprzeczne u chorych poddawanych amputacji piersi u części chorych przecinaliśmy drogę chłonną prowadzącą od splotu podskórno/okołotoczkowego do węzła chłonnego wartowniczego. Naszym zdaniem, przecięcie drogi chłonnej i wyciek barwnika do pola operacyjnego wskazywały, że nie cała droga chłonna była usuwana wraz z preparatem. Jej część, przebiegająca pod skórą, była pozostawiana w górnym płacie skórno w ciele chorej.

Biorąc pod uwagę, że węzeł wartowniczy jest pierwszym węzłem chłonnym na drodze spływu chłonki z okolicy guza pierwotnego, droga chłonna prowadząca do węzła wartowniczego powinna, z założenia, być główną drogą przedostawania się przerzutów do węzłów chłonnych. W związku z tym fakt, iż wykonując cięcie poprzeczne w czasie amputacji piersi, przecinaliśmy drogę chłonną prowadzącą do węzła wartowniczego, mógł świadczyć o tym, że przecinaliśmy potencjalną drogę przedostawania się przerzutów z guza pierwotnego do węzłów chłonnych. Konsekwencje kliniczne pozostawienia części tej drogi chłonnej w płacie skórno w ciele chorej mogą być bardzo istotne. Jeżeli w przeciętym i pozostawionym w płacie skórno naczyniu chłonnym znajdowałyby się komórki nowotworowe, mogłyby one stanowić źródło potencjalnej wznowy. Wówczas, wznowy, które powstałyby z tych komórek nowotworowych, byłyby *de facto* przerzutami *in transit*.

Postanowiono sprawdzić, czy rzeczywiście, stosując cięcie poprzeczne do amputacji piersi, przecina się drogę chłonną prowadzącą do węzła wartowniczego. Aby tego dokonać, postanowiono wykonać doświadczenie polegające na próbie identyfikacji węzła wartowniczego metodą barwnikową, w preparatach po amputacji piersi. Wyszliśmy z założenia, że identyfikacja węzła wartowniczego będzie możliwa tylko wtedy, gdy cała droga chłonna prowadząca do węzła wartowniczego będzie nienaruszona i będzie znajdowała się w całości w preparacie. Jeżeli droga chłonna prowadząca do węzła wartowniczego została przecięta, a jej część pozostała w ciele operowanej chorej, barwnik powinien wylać się z przeciętego naczynia chłonnego, a węzeł wartowniczy nie powinien się wybarwić. Trzeba podkreślić, że w naszym doświadczeniu identyfikacja węzła wartowniczego służyła jako wskaźnik tego, czy drogi chłonne prowadzące do węzła zostały usunięte w całości, czy też nie. Nie identyfikowano węzła wartowniczego po to, by oceniać stopień zaawansowania nowotworu.

Doświadczenie wykonano na 28 preparatach po amputacji piersi. Stwierdzono, że wykonując cięcie poprzeczne, nie usunięto drogi chłonnej prowadzącej do węzła wartowniczego aż u 69% chorych. Gdy z kolei zastosowano cięcie skośne (tzw. cięcie Orra), odsetek

takich przypadków wyniósł jedynie 20%. Podsumowując to badanie stwierdzono, że wykonywanie cięcia poprzecznego u chorych na raka piersi, szczególnie zaawansowanego miejscowo, może nie być najlepszą opcją terapeutyczną. Co ciekawe, analiza wznów miejscowych raka piersi u chorych operowanych w naszej Klinice, u których wykonano cięcie poprzeczne, wykazała, że 2/3 wznów miejscowych umiejscowionych było w miejscu, gdzie mogły znajdować się pozostałości nieusuniętych dróg chłonnych, prowadzących do węzłów chłonnych pachowych. Nie jesteśmy w stanie potwierdzić, że te wznowy powstały w mechanizmie przerzutów *in transit*, jednak uważamy, że możliwość ta jest warta dyskusji. Obserwacje wstępne przedstawiśmy w czasie V Konferencji „Diagnostyka i Leczenie Raka Piersi” w Falentach w 2007 roku [35]. Nasze opinie na ten temat podzielili edytorzy i recenzenci prestiżowego czasopisma *Annals of Surgical Oncology*, w którym opublikowano wyniki naszych badań oraz rozważania metodyczne [36].

Na zakończenie należy wyjaśnić pewną nieścisłość terminologii. W polskiej onkologii funkcjonują dwa równoważne pojęcia: „węzeł wartownik” i „węzeł wartowniczy”. Bezpośrednie tłumaczenie z języka angielskiego nazwy *sentinel node* wskazuje, iż prawidłowy jest termin: węzeł wartownik. W wielu ośrodkach, w tym również w naszej Klinice w Łodzi, na co dzień wykorzystuje się nazwę „węzeł wartowniczy”, dlatego w niniejszej pracy stosujemy zamiennie obie nazwy. Bez względu na to, czy biopsję nazywamy „biopsją węzła wartownika”, czy „biopsją węzła wartowniczego”, należy stwierdzić, że jest to metoda dobra i bezpieczna. Stosowana przez wykształconego chirurga, który posiada odpowiedni, specjalistyczny sprzęt, przynosi wymierne korzyści diagnostyczne dla chorych na nowotwory złośliwe.

Dr med. Dariusz Nejc

Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź
e-mail: dareknejc@op.pl

Piśmiennictwo

- Gould EA, Winship T, Philbin PH i wsp. Observations on “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-8.
- Braithwaite LR. The flow of lymph from the ileocaecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. *Br J Surg* 1923; 11:7-26.
- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH i wsp. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
- Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993; 2: 137-43.
- Nejc D. Wykrywanie węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry z zastosowaniem limfoscyntygrafii, śródoperacyjnego barwienia oraz ręcznego detektora promieniowania gamma. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. AM w Łodzi, 2001.
- Jastrzębski T, Kopacz A, Świerblewski M i wsp. Metoda znakowania węzła wartownika: wskazanie do selektywnego wycięcia węzłów chłonnych

- w I stopniu zaawansowania klinicznego czerniaka złośliwego skóry. *Pol Przegl Chir* 1996; 63: 267-273.
8. Nejc D, Jastrzębski T, Piekarski J i wsp. Imprint cytology of sentinel lymph node in patients with breast cancer is a reliable method. *Eur J Cancer* 2004; 2: 82.
 9. Nejc D, Piekarski J, Pluta P i wsp. Technique of sentinel node biopsy in breast cancer patients – the periareolar injection of tracer and blue dye. *Nucl Med Review* 2004; 7: 97.
 10. Pluta P, Nejc D, Piekarski J i wsp. Biopsja węzła wartowniczego u chorych na raka piersi – doświadczenia własne. *Nowotwory J Oncol* 2005; 55 supl. 2: 50.
 11. Pluta P, Nejc D, Piekarski J i wsp. Śródoperacyjne badanie dołu pachowego zmniejsza odsetek wyników fałszywie ujemnych biopsji węzła wartowniczego u chorych na raka piersi. *Nowotwory J Oncol* 2007; 57 supl. 1: 28.
 12. Pluta P, Nejc D, Pasz-Walczak G i wsp. Zastosowanie biopsji węzła wartowniczego z szerokiego dostępu do dołu pachowego u chorych na raka piersi. *Nowotwory J Oncol* 2007; 57 supl. 1: 65.
 13. Jeziorski A. Sentinel node mapping in gastric cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2005; 10: 141-145.
 14. Jeziorski A, Piekarski J, Nejc D. Sentinel node in gastric cancer. 4th Biennial International Sentinel Node Congress. Los Angeles, USA 2004; Abstract book: p 42.
 15. Jeziorski A, Piekarski J, Nejc D. Biopsja węzła wartowniczego w raku żołądka. *Nowotwory J Oncol* 2006; 56 supl. 2: 43.
 16. Nejc D, Piekarski J, Jastrzębski T i wsp. Technika biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy z zastosowaniem metody barwnikowej. *Wsp Onkol* 2003; supl. 2: 61.
 17. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ i wsp. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-17.
 18. Nejc D, Piekarski J, Jeziorski A. Czy biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry jest zabiegiem bezpiecznym? *Wiad Lek* 2005; 58: 180-3.
 19. Nejc D, Piekarski J, Jeziorski A. Limfoscintygrafia przedoperacyjna i śródoperacyjny pomiar promieniowania gamma – podstawowe elementy biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry. *Onkol Pol* 2002; 5: 73-80.
 20. Nejc D, Piekarski J, Jeziorski A. Wpływ wybranych cech klinicznych na wykrywalność węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry. *Przegl Lek* 2005; 62: 1427-30.
 21. Nejc D, Piekarski J, Jeziorski A. Tumor thickness is strongly related to the presence of clinically silent metastases in the sentinel node of skin melanoma patients. *Nowotwory J Oncol* 2003; 53: 43-6.
 22. Piekarski J, Berner A, Jeziorski A, Nejc D i wsp. Biopsja węzła wartowniczego u chorych na raka piersi – kontrowersje wobec metody. *Nowotwory* 2000; 50: 401-9.
 23. Piekarski J, Nejc D, Sęk P i wsp. Wczesny rak piersi a limfadenektomia pachowa – czy wszystko jest oczywiste? *Wsp Onkol* 2004; 8: 280-4.
 24. Pluta P, Piekarski J, Nejc D i wsp. Czy biopsja węzła chłonnego wartowniczego nie zmniejsza szansy na wyleczenie chorych na raka piersi? *Wsp Onkol* 2004; 8: 453-6.
 25. Nejc D. Biopsja węzła wartowniczego. W: Kordek R, Jassem J, Krzakowski M, Jeziorski A (red.) *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Wyd. 1. Medical Press; 2003, 66-7.
 26. Nejc D, Wrzesień M, Piekarski J i wsp. Sentinel node biopsy in skin melanoma patients – measurements of absorbed doses of radiation to the hands of medical staff. *J Surg Oncol* 2006; 93: 355-61.
 27. Nejc D, Wrzesień M, Piekarski J i wsp. Sentinel node biopsy in patients with breast cancer – evaluation of exposure to radiation of medical staff. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 133-8.
 28. Nejc D, Pasz-Walczak G, Piekarski J i wsp. Accuracy of intraoperative imprint touch cytology of sentinel nodes in skin melanoma patients is 94%. *Anticancer Res* 2008; 28: 456-9.
 29. Nejc D, Piekarski J, Pluta P i wsp. Limfoscintygrafia przedoperacyjna jest konieczna u chorych na czerniaka skóry tułowia, poddanych biopsji węzła wartowniczego. *Wsp Onkol* 2003; 7: 635-40.
 30. Nejc D. Biopsja węzła wartowniczego jest ważnym elementem diagnostyki u chorych na czerniaka skóry. *Wsp Onkol* 2003; 8: 641-46.
 31. Nejc D, Piekarski J, Pluta P i wsp. Identification rate, failure rate, false-negative rate and sensitivity of sentinel node biopsies performed in 292 skin melanoma patients. *Nowotwory J Oncol* 2008; 58: 205e-210e – www.nowotwory.edu.pl/content.php.
 32. Nejc D, Piekarski J, Pasz-Walczak G i wsp. The first description of sentinel node biopsy in patient with amelanotic melanoma of glans penis. *Melanoma Res* 2005; 15: 565-9.
 33. Nejc D, Chalubińska J, Piekarski J i wsp. Adequacy of sentinel node procedure in patients with synchronous primary skin melanoma: report of a patient with five melanomas. *Melanoma Res* 2008; 18: 235-39.
 34. Nejc D, Piekarski J, Pluta P i wsp. Biopsja węzła wartowniczego w leczeniu chorych na raka Pageta piersi. *Wsp Onkol* 2004; 8: 285-7.
 35. Jeziorski A, Piekarski J, Pluta P i wsp. Czy stosując cięcie poprzeczne (Stewart'a) w czasie amputacji piersi metodą Madden'a przecinamy drogi chłonne prowadzące od guza do węzłów chłonnych? Badania wstępne z zastosowaniem biopsji węzła wartowniczego *ex vivo*. *Nowotwory J Oncol* 2007; 57 supl. 1: 17.
 36. Jeziorski A, Piekarski J, Nejc D i wsp. *Ex vivo* search for sentinel node in postmastectomy specimens: should we use a transverse incision for mastectomy? *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3111-6.

Otrzymano: 27 lutego 2008 r.

Przyjęto do druku: 3 marca 2008 r.