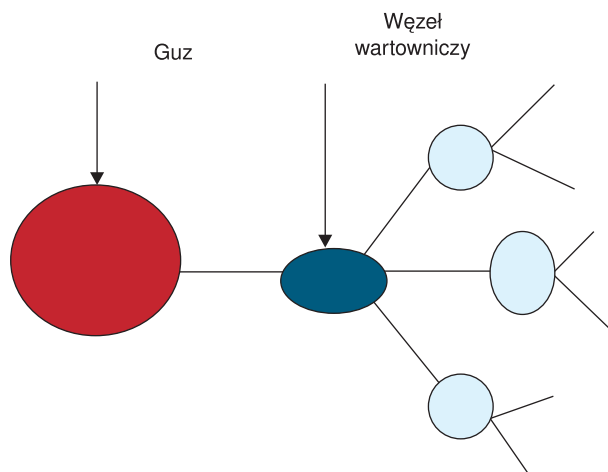


## 21.1 WSTĘP

Węzeł wartowniczy (WW) to pierwszy węzeł chłonny (WCh) na drodze spływu chłonki z ogniska pierwotnego nowotworu do regionalnego układu chłonnego (ryc. 21.1).

Jeżeli w WW znajduje się przerzut, to w pozostałych węzłach chłonnych mogą, ale nie muszą znajdować się przerzuty. Węzeł wartowniczy może być jedynym WCh, w którym osiedliły się komórki nowotworowe. Jeżeli w WW nie stwierdza się przerzutów, to w pozostałych WCh również nie powinny występować.

Biopsja węzła wartowniczego (BWW) rozwija się jako metoda diagnostyczna bardzo dynamicznie i sygnalizuje nadejście nowej ery indywidualizacji leczenia nowotworów.



**Ryc. 21.1.** Schemat przedstawiający lokalizację węzła wartowniczego.

Zgodnie z teorią Virchowa sformułowaną w XIX wieku, najważniejszym zadaniem chirurga jest usunięcie nowotworu wraz z regionalnym układem chłonnym. Zasada operacji „en bloc” wynika z obawy pozostawienia w okolicznych węzłach chłonnych drobnych, niewidocznych mikroprzerzutów, co miałyby przekreślać szansę chorego na wyleczenie. Korzyści prognostyczne z poszerzonej operacji nadal są niejasne, a usuwanie licznych węzłów chłonnych może obniżyć jakość życia, w szczególności u chorych, u których nie stwierdza się przerzutów. Istnieje pilna potrzeba opracowania nowej technologii wykrywania mikroprzerzutów w węzłach chłonnych bez uciekania się do nieuzasadnionych dużych operacji. Technologia BWW jest narzędziem, które może umożliwić zrealizowanie tej nadziei. Koncepcja BWW została zaproponowana w połowie XX wieku, ale większe zainteresowanie wzbudziły dopiero prace Mortona, który w drugiej połowie lat 80. XX wieku jako pierwszy przedstawił technikę mapowania limfoscyntygraficznego w czerniaku skóry. To „ponowne odkrycie” zaowocowało szybką dystrybucją tej idei w świecie. Obecnie podejście do koncepcji WW oscyluje od powątpiewania do ogólnie akceptowanej technologii w większości ośrodków. W celu uzyskania pełnych klinicznych korzyści intensywne prace trwają nad zaawansowanymi technologiami z zakresu biologii molekularnej w celu obiektywnej diagnostyki mikroprzerzutów w WCh. Jednocześnie potrzebujemy sprawnej technologii z zakresu miniinwazyjnej chirurgii. Połączenie tych dwóch zaawansowanych technologii z koncepcją WW wprowadzi nas w nową erę indywidualizacji leczenia tzw. litych nowotworów.

## 21.2 BIOPSJA WĘZŁA WARTOWNICZEGO W CZERNIAKU SKÓRY

Współcześnie sprzęt potrzebny do lokalizacji WW to Nannocol znakowany  $^{99}\text{Tc}$ , błękit metylenowy (Patente Blue), stacjonarna gammakamera i ręczna gammakamera. Biopsja węzła wartowniczego w czerniaku skóry (Czs) jest stosowana w celu określenia obecności przerzutów u chorych z niezmiennymi klinicznie WCh, a więc chorych w II stopniu zaawansowania, u których wykluczenie przerzutów w WCh pozwala uniknąć szerokiej limfadenektomii i związanych z tym powikłań (ryc. 21.2).

W 1990 r. Morton i wsp. opisali technikę BWW w Czs. Wszyscy chorzy poddani BWW reprezentowali pośredni stopień zaawansowania. Wyniki fałszywie ujemne na podstawie BWW wynoszą od 0 do 2%. Technika polega na wstrzyknięciu błękitu metylenowego i izotopu (Nannocol  $^{99}\text{Tc}$ ) w okolice ogniska pierwotnego lub blizny po biopsji (ryc. 21.3).

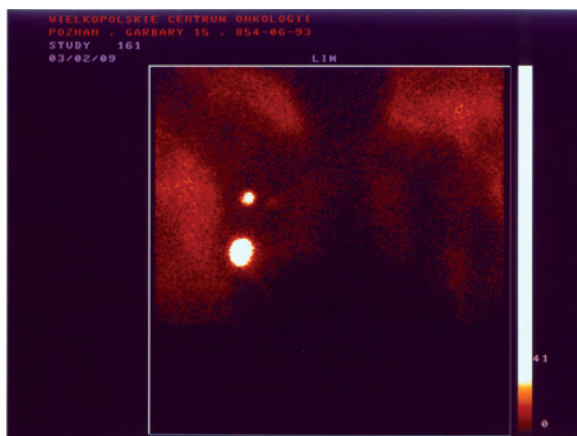
Wykonujemy limfoscintyografię (ryc. 21.4).



**Ryc. 21.2.** Obrzęk kończyny dolnej po limfadenektomii pachwinowej.



**Ryc. 21.3.** Podawanie izotopu i błękitu metylenowego w okolicy blizny po biopsji.



**Ryc. 21.4.** Limfoscintygrafia – widoczny WW i droga izotopu z ogniska pierwotnego.

Następnie przy użyciu ręcznej gammakamery lokalizujemy pierwszy WCh na drodze spływu chłonki z ogniska pierwotnego do regionalnego układu chłonnego. Polega to na poszukiwaniu miejsca o najwyższym promieniowaniu. Usuwamy WCh, który promieniuje i jednocześnie jest zabarwiony błękitem (ryc. 21.5).

Dla dokładnej lokalizacji WW limfoscintygrafię i BWW należy wykonać przed ostatecznym usunięciem ogniska pierwotnego. Do dnia dzisiejszego nie dysponujemy wynikami opartymi na badaniach prospektywnych na temat wpływu mikroprzerzutów na wyniki odległe. Jednak istnieją doniesienia, które sugerują, że chorzy, u których stwierdzono mikroprzerzuty i wykonano natychmiastową limfadenektomię, rokują lepiej od chorych, u których limfadenektomię wykonano po klinicznym ujawnieniu się przerzutów w WCh. Dotychczas przeprowadzone,



**Ryc. 21.5.** Identyfikacja w czasie operacji WW, który promieniuje i jednocześnie zabarwiony jest błękitem metylenowym.

międzynarodowe wielośrodkowe badania kliniczne wykazują, że BWW jest metodą bezpieczną, a wyniki fałszywie ujemne należą do rzadkości. Jest ona efektywniejsza w wykrywaniu mikroprzerzutów w WCh u chorych z czerniakiem w II stopniu zaawansowania. Pamiętajmy, że metoda jest wartościowym badaniem tylko w rękach doświadczonego chirurga. Uważa się, że doświadczenie to powinno opierać się na podstawie 55 wykonanych BWW. Jednak topografia przerzutowania w czerniaku skóry jest bardziej skomplikowana, niż się to do niedawna wydawało.

W ostatnich latach poddano analizie tysiące chorych, u których wykonano BWW. Obserwacje te wyraźnie podważyły dotychczasowe poglądy na temat kierunków drenażu sływu chłonki w skórze. Drenaż limfatyczny ze skóry jest zindywidualizowany i o przebiegu trudnym do przewidzenia.

Przebieg naczyń chłonnych nie zawsze dociera do klasycznych regionów chłonnych, takich jak pachy, pachwina czy szyja. Natomiast przechodzenie dróg chłonnych przez środkową linię ciała nie należy do rzadkości. Drenowanie chłonki ze skóry pleców w głąb ciała przez przestrzeń trójkątną międzymięśniową występuje aż w 11% przypadków. Z okolicy pępka chłonka może drenować do WCh powyżej żeber i dalej do łańcucha piersiowego wewnętrznego. Z kolei okazuje się, że drenaż do WCh piersiowych wewnętrznych z powierzchni klatki piersiowej występuje rzadko, i zazwyczaj po przebytej interwencji chirurgicznej, w wyniku której nastąpiło przecięcie zasadniczych naczyń chłonnych. U ok. 7% chorych sływu chłonki ze skóry nie dociera do WCh regional-

nych, ale zatrzymuje się w tzw. węzle przejściowym, zwykle bardzo małym, który możemy przeoczyć. Współczesne badania wskazują, że przepływ chłonki w skórze jest znacznie bardziej skomplikowany, niż do niedawna przypuszczano, i przez to trudno do przewidzenia. Te wszystkie powyższe zastrzeżenia nie zmieniają faktu, że kilkunastoletnie doświadczenie BWW w czerniaku pozwala sformułować następujące wnioski:

- BWW umożliwia dokładną ocenę regionalnych WCh przy znacznie mniejszej liczbie powikłań śródoperacyjnych i pooperacyjnych,
- BWW okazała się solidną metodą diagnostyczną, a jej wartość potwierdzona w wielu krajach świata, pomimo stosowania różnych modyfikacji w technice (różny koloid, barwnik).

Badanie mikroskopowe WW jest bardziej wnikliwe niż do niedawna ocena kilkadziesiątu WCh. Węzeł wartowniczy ocenia się przez stosowanie większej liczby przekrojów, badanie immunohistochemiczne, a ostatnio coraz częściej – metodami biologii molekularnej (RT-PCR).

Zaowocowało to niespotykaną do tej pory dokładnością badania stanu WCh przez wykrywanie mikroprzerzutów i depozytów komórkowych.

Biopsja węzła wartowniczego jest badaniem bezpiecznym, nie zwiększa ryzyka powstania miejscowych nawrotów i tzw. meta in transit, tzn. nawrotu pomiędzy ogniskiem pierwotnym a regionalnym układem chłonnym. Po BWW okres wolny od nawrotu wydaje się być wydłużony, istnieją sugestie, że może poprawić całkowite przeżycia, ale wymaga to większych dowodów. Pomimo że w czerniaku nie dysponujemy lekami w przypadku rozsiewu nowotworu, BWW pozwala określić dokładniej rokowanie i stopień zaawansowania dla celów wielośrodkowych, prospektywnych badań klinicznych.

Obecnie podejmowane są z coraz większym sukcesem próby zastosowania BWW przy innych nowotworach, które wykazują skłonność do przerzutowania do WCh; BWW staje się standardem w leczeniu czerniaka i raka piersi (RP) w coraz większej liczbie krajów. Wyniki BWW ujęto w ostatniej klasyfikacji AJCC z 2002 r.

Pomimo ogromnego rozwoju biologii molekularnej przyszłość BWW wydaje się nadal obiecująca, ponieważ umożliwia, z niespotykaną do chwili obecnej siłą, wykrywanie komórek nowotworowych w WCh. Przyszłe postępowanie diagnostyczne i lecznicze będzie w coraz większym zakresie łączyć chirurgię z biologią molekularną.



Badanie USG odsłoniętego węzła chłonnego nie może zastąpić biopsji węzła wartowniczego i jest mało prawdopodobne, aby zewnętrzne badanie WCh mogło zastąpić w niedalekiej przyszłości badanie mikroskopowe.

### 21.3

## BIOPSJA WĘZŁA WARTOWNICZEGO W RAKU PIERSI

Ocena mikroskopowa węzła chłonnego dołu pachowego jest podstawowym warunkiem prognozowania i ustalenia sposobu leczenia u chorych na raka piersi (RP). Zakres usuwania WCh pachowych jest przedmiotem dyskusji ze względu na niebezpieczeństwo występowania powikłań o charakterze przewlekłym, takich jak dolegliwości bólowe i obrzęk kończyny. Po limfadenektomii pachowej obrzęki chłonne występują w 10%, a dolegliwości bólowe w 81%, do utraty pracy dochodzi w 27%, ogólny dyskomfort stwierdza się w 39% przypadków. Do niedawna „ambitni” chirurdzy prześcigali się co do ilości usuniętych WCh. Nierzadko doprowadzało to do znacznych obrzęków kończyny górnej (ryc. 21.6).



**Ryc. 21.6.** Obrzęk kończyny górnej po limfadenektomii pachowej u chorej po amputacji piersi w jednym bloku z węzłami chłonnymi pachy.

Obecny standard postępowania ogranicza się do usuwania I i II piętra WCh pachowych, co pozwala na ocenę 6–10 WCh. To jakby nowe podejście jest wynikiem doniesień, że ilość zajętych WCh jest istotniejszym czynnikiem prognostycznym niż określenia piętra zajętych węzłów. Niektórzy badacze próbują określić grupy chorych, u których prawdopodobieństwo przerzutów jest na tyle małe, że można zrezygnować z usuwania WCh. Częstość przerzutów u chorych ze stopniem zaawansowania T1A ocenia się na 2–16%. Stan w WCh pachy u chorych z RP jest najsilniejszym czynnikiem prognostycznym, dlatego istnieje konieczność opracowania pewnej i dokładnej metody, która pozwala stwierdzić lub wykluczyć przerzuty. Podobnie jak w czerniaku BWW stała się standardem w diagnostyce WCh, a jednocześnie pozwala unikać powikłań. Liczne badania wykazały, że wstrzyknięcie koloidu znakowanego <sup>99</sup>Tc i błękitu metylenowego wokół guza, jamy po usunięciu guza lub podbrowadkowo i dalej drenażowanie ich drogą chłonną pozwala zlokalizować WW u 92–98% chorych. Badania te również wykazują zgodność pomiędzy BWW a całkowitą limfadenektomią na poziomie 97,5–100%. Wyniki randomizowanych badań, w których porównywano chorych ze stopniem zaawansowania T1, u których wykonano BWW plus limfadenektomię i tylko BWW nie wykazały wznowy w pasze u żadnej z tych grup, jak również nie stwierdzono różnicy w ilości nawrotów w okresie 3-letniej obserwacji. Częstość wyników fałszywie ujemnych (częstość liczby chorych z negatywnym WW podzielona przez liczbę chorych z pozytywnymi WCh po limfadenektomii) wynosi od 0 do 15%, średnio 8,8%.

Jakość BWW zależy od doświadczenia chirurga i charakteru ogniska pierwotnego. Badania, które oceniają wartość BWW, opierają na guzach ze stopniem zaawansowania T1 i T2, z wykluczeniem wielogniskowości rozwoju guza. Nie ma wątpliwości, że jakość życia chorych po BWW w porównaniu z grupą chorych, u których wykonano radykalną limfadenektomię pachową, jest znacznie lepsza. Nie dysponujemy w tej chwili wynikami badań, które mogłyby odpowiedzieć na pytanie: czy obecność przerzutu w WW wymaga limfadenektomii w celu poprawienia wyników? Póki nie uzyskamy odpowiedzi na to pytanie, limfadenektomia pachowa w przypadkach przerzutów w WW jest obligatoryjna.

Zgodnie z wynikami z podstawowych badań prospektywnych można przyjąć w dniu dzisiejszym, że BWW w RP jest badaniem standardowym we wczesnym raku, gdzie nie stwierdzamy klinicz-

nie patologicznych WCh. Warunkiem wprowadzenia BWW jako standardu jest doświadczenie zespołu uzyskane pod kontrolą na podstawie krzywej uczenia się.

Co do biopsji węzłów chłonnych zlokalizowanych wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej, to – według Veronesiego – usuwanie węzłów chłonnych zlokalizowanych wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej jest wskazane w przypadku nowotworów zlokalizowanych w kwadrantach wewnętrznych GP. Usuwanie tych węzłów za pomocą detektora gamma (w II i III przestrzeni międzybrowej) ujawniło niespodziewanie 10% zajętych WCh. Dzięki temu chorzy ci zostali poddani uzupełniającej radio- i chemioterapii.

## 21.4 BIOPSJA WĘZŁA WARTOWNICZEGO W RAKU JELITA GRUBEGO

Ocena wartości BWW w raku jelita grubego (RJG) i odbytnicy jest w fazie dyskusji. Wiadomo, że stan WCh pozostaje nadal najistotniejszym czynnikiem prognostycznym. Obecność lub brak przerzutów w WCh decyduje o tym, czy chory zostanie poddany chemioterapii. Pomimo braku przerzutów w WCh u 30% chorych z RJG nastąpi rozsiew nowotworu. Pod wpływem powyższej analizy wysnuto sugestie, że prawdopodobnie WCh u tych chorych zawierały mikroprzerzuty, które przeoczano w rutynowych badaniach histopatologicznych.

Saha i wsp. ocenili wartość BWW w raku jelita grubego i odbytnicy. Technika BWW jest prosta. Wokół guza podaje się podsurowicówkowo 1–2 ml barwnika (Lazurine lub błękit metylenowy), po 5–10 min oznacza się pierwsze 1–4 zabarwione węzły chłonne, a następnie wykonuje typową resekcję. Uprzednio zaznaczone węzły poddaje się dokładnemu badaniu hematoksyliną eozyną, immunohistochemią na cytokeratynę i analizę RT-PCR.

Ocena wartości BWW w jelicie grubym jest skrajnie zróżnicowana. Jest grupa badaczy, którzy uważają, że BWW ma dużą wartość predykcyjną w ocenie stanu węzłów chłonnych w raku jelita grubego. Stawiają hipotezę, że dzięki BWW zwiększa się stopień wykrywalności mikroprzerzutów do WCh, zwiększa się ilość usuniętych WCh, uwidacznia się niety-

powy drenaż chłonny, który zdarza się dość często. Ma to prowadzić do podwyższenia stopnia zaawansowania aż u 14% chorych, którzy mogą skorzystać z chemioterapii adiuwantowej. Inne ostatnie doniesienia nie potwierdzają jednak w pełni tych korzyści. Badania Bembenka i wsp. wskazują, że wartość BWW w raku jelita grubego nadal jest nie w pełni jasna. Jakkolwiek czynniki takie, jak BMI i doświadczenie ośrodka mają bardzo istotny wpływ na wyniki. Szczegółowe dopracowanie techniki stanowi podstawowy warunek wyciągnięcia wniosku co do możliwości zastosowania BWW jako standardu w leczeniu raka jelita grubego. Istnieje jednak zgodność, że BWW w raku jelita grubego pozwala, przy użyciu prostej techniki, zidentyfikować 20% podgrupę chorych z II stopniem zaawansowania, u których ujawnia w WCh mikroprzerzuty i depozyty komórkowe. Jak te ostatnie wpływają na los chorego – do dnia dzisiejszego nie wiadomo. Wykonywanie BWW w raku jelita grubego może w przyszłości pomóc w odpowiedzi na to pytanie.

## 21.5 BIOPSJA WĘZŁA WARTOWNICZEGO W RAKU ŻOŁĄDKA

We wczesnym raku żołądka (RŻ) przerzuty do WCh występują w 10–20% przypadków. Nakazuje to do tej pory wykonywanie limfadenektomii D2. Ilość nawrotów ocenia się na 3%. Większość pacjentów po limfadenektomii D2 cierpi na dolegliwości takie, jak wczesne uczucie sytości, powstawanie kamicy, biegunki i dumping syndrome. Biopsja węzła wartowniczego w raku żołądka budzi nadzieję na ograniczenie limfadenektomii we wczesnej postaci.

Biopsja węzła wartowniczego u chorych z RŻ wykazała, że przy użyciu radiokoloidu i błękitu metylenowego możliwe jest zlokalizowanie WW u większości chorych. Jakkolwiek wartość predykcyjna oceny stanu WCh według literatury oceniana jest na 65–100%, ostatnie badania nie upoważniają do ograniczenia limfadenektomii w RŻ na podstawie BWW. Wskazane jest dalsze prowadzenie perspektywnych wieloośrodkowych badań.

## 21.6

### BIOPSJA WĘZŁA WARTOWNICZEGO W BRODAWCZAKOWATYM RAKU TARCZYCY

Zakres leczenia brodawczakowatego raka tarczycy (RT) nadal jest przedmiotem badań. Różnica dotyczy przede wszystkim strategii w przypadkach, w których przy użyciu badania ultrasonograficznego nie stwierdza się powiększonych WCh. W takich przypadkach mamy trzy możliwości:

- rutynowe usunięcie węzłów chłonnych centralnych i zlokalizowanych wzdłuż żyły szyjnej wewnętrznej po stronie ogniska pierwotnego,
- usunięcie WCh centralnych po stronie guza,
- ablację mikroprzerzutów za pomocą <sup>113</sup>I.

Biopsja węzła wartowniczego w RT jest technicznie prosta i polega na podaniu do guza radiokoloidu znakowanego <sup>99</sup>Tc.

Zastosowanie BWW w raku tarczycy z niezmiennymi klinicznie WCh ma następujące zalety:

- ujawnia najbardziej podejrzane węzły chłonne,
- identyfikuje przerzuty do WCh, które w badaniu ultrasonograficznym nie wykazywały patologii,
- pozwala wykryć mikroprzerzuty,
- redukuje ryzyko powikłań przez ograniczenie limfadenektomii do patologicznych WCh zlokalizowanych w przedziale WW.

Ujemna strona BWW w raku brodawczakowatym to: wyniki fałszywie ujemne w ok. 11% oraz brak oceny wartości badania w wieloogniskowym raku.

## 21.7

### BIOPSJA WĘZŁA WARTOWNICZEGO W RAKU PRĄCIA

W raku prącia zakres operacji może dotyczyć węzłów chłonnych pachwinowo-biodrowych. Pooperacyjne powikłania (długo gojące się rany, obrzęki kończyn) nie należą do rzadkości. Niepotrzebna operacja to taka, kiedy w usuniętym materiale nie stwierdzamy przerzutów. Biopsja węzła wartowniczego po-

zwala uniknąć limfadenektomii u chorych z niezmiennymi przerzutowo węzłami. W tym celu podajemy roztwór izotopu (<sup>99</sup>Tc) i błękitu metylenowego w okolice nowotworu lub napełek. Po 30 minutach za pomocą ręcznej gammakamery możemy zlokalizować wybarwione WW w pachwinach. Podobną procedurę można zastosować w raku sromu.

## 21.8

### BIOPSJA WĘZŁA WARTOWNICZEGO W RAKU ODBYTU

Rak odbytu (*carcinoma ani*) jest rakiem płaskonabłonkowym rozwijającym się z anodermy. Jego leczenie prowadzi się przy użyciu radio- i chemioterapii. Biopsja węzła wartowniczego pozwala dokładnie zdiagnozować stan WCh pachwinowych, które stanowią pierwszą stację przerzutów.

## 21.9

### BIOPSJA WĘZŁA WARTOWNICZEGO W INNYCH NOWOTWORACH

Zastosowanie radiokoloidu znakowanego <sup>99</sup>Tc jest prostą procedurą i pozwala z dużą dokładnością ocenić stan regionalnego układu chłonnego oraz zindywidualizować leczenie. Prowadzi się również badania nad BWW w rakach: szyjki macicy, prostaty, pęcherza moczowego, nowotworach głowy i szyi czy w raku Merkla.

#### *Piśmiennictwo*

- Bembenek A.E., Rosenberg R., Wagler E. i wsp.: *Sentinel lymph node biopsy in colon cancer*. Ann. Surg., 2007, 245, 858–863.
- Carcoforo P., Feggi L., Trasforini G i wsp.: *Use of preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative gamma-probe detection for identification of the sentinel lymph node in patients with papillary thyroid carcinoma*. The J. of Cancer Oncol., vol. 33, 9, 2007, 1075–2080.

Gretschel S., Bembenek A., Hunerbein M. i wsp.: *Efficacy of different technical procedures for sentinel lymph node biopsy in gastric cancer staging*. Ann. Surg. Oncol., 2007, 14, 7, 2028–2035.

Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R. i wsp.: *American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early – stage breast cancer*. J. Clin. Oncol., 2005, 23, 30, 7703–7720.

Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M. i wsp.: *Randomized multicentric trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer*. The Almanac trial. J. Natl. Cancer Inst., 2006, 98, 9, 599–609.

Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. i wsp.: *Technical detail et intraoperative lymphatic mapping for*

*early stage melanoma*. Arch. Surg., 1992, 127, 392–399.

Murawa D., Filas V. i Bręborowicz J. i wsp.: *Evaluation of the sentinel node biopsy in colorectal carcinoma including the results of immunohistochemical examinations*. Acta Chir. Belg., 2007, 107, 45–48.

Uren R.F.: *Sentinel lymph node biopsy in melanoma*. Journal of Nuclear Medicine 2006, 47, 2, 191–195.

Saha S., Seghal R., Patel M. i wsp.: *A multicentric trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: prognostic implications for nodal staging and recurrence*. Am. J. Surg., 2006, 191, 305–310.

Veronesi U., Paganeli G., Viale G. i wsp.: *Sentinel node biopsy and axillary dissection in breast cancer results in large series*. J. Natl. Cancer Inst., 1991, 4, 368–373.