

Lek. Aleksander Niziołek

**Znaczenie kliniczne
śródoperacyjnego badania węzłów
wartowniczych w raku gruczołu
piersiowego i czerniaku skóry.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med Paweł Murawa

Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I

Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

Ordynator oddziału: Prof. dr hab. n. med Paweł Murawa

Poznań 2014

Oświadczenie

Niniejszym oświadczam, iż jestem autorem rozprawy doktorskiej pt:” Znaczenie kliniczne śródoperacyjnego badania węzłów wartowniczych w raku gruczołu piersiowego i czerniaku skóry”.

Praca ta została przeze mnie napisana samodzielnie (bez jakiegokolwiek udziału osób trzecich), przy wykorzystaniu wykazanej w pracy literatury przedmiotu i materiałów źródłowych, stanowi ona pracę oryginalną nie narusza praw autorskich oraz dóbr osobistych osób trzecich i jest wolna od jakichkolwiek zapożyczeń.

Oświadczam również, że wymieniona praca nie zawiera danych i informacji, które zostały uzyskane w sposób niedozwolony prawem oraz nie była dotychczas przedmiotem żadnej urzędowej procedury związanej z uzyskaniem tytułu doktora nauk medycznych, z a założona przeze mnie płyta CD zawiera elektroniczny zapis przedstawionej przeze mnie pracy.

Jednocześnie oświadczam, że nieodpłatnie udzielam Uniwersytetowi Medycznemu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu licencji do korzystania z wyżej wymienionej pracy bez ograniczeń czasowych i terytorialnych w zakresie obrotu nośnikami, na których pracę utrwalono przez: wprowadzenie do obrotu, użyczenie lub najem egzemplarzy w postaci elektronicznej, a nadto upoważniam Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu do przechowywania i archiwizowania pracy w zakresie wprowadzania jej do pamięci komputera oraz do jej zwielokrotniania w formie elektronicznej i drukowanej.

Aleksander Niziołek

Składam podziękowania Promotorowi

Panu Prof. dr hab. n. med. Pawłowi Murawie

za poświęcony czas i okazaną życzliwość,

oraz

Panu Prof. dr hab. n. med. Janowi Bręborowiczowi i

Panu Prof. dr hab. n. med. Andrzejowi Marszałkowi

wraz z Zespołem

Zakładu Patologii Nowotworów

Wielkopolskiego Centrum Onkologii

W Poznaniu

I Koleżankom i Kolegom z Oddziału

*Mojej Żonie Magdalenie oraz Dzieciom Piotrowi i Alicji
dziękuję za wsparcie i dedykuję niniejszą Pracę.*

Spis treści

1.Wstęp	6
1.1.Wprowadzenie	6
1.2.Historia badań nad układem limfatycznym i węzłem wartowniczym	7
1.3.Epidemiologia raka gruczołu piersiowego w Polsce	10
1.4.Epidemiologia czerniaka skóry w Polsce	10
1.5.Czynniki ryzyka rozwoju raka gruczołu piersiowego w Polsce	11
1.6.Czynniki ryzyka rozwoju czerniaka skóry w Polsce	11
1.7.Embriologia gruczołu piersiowego, skóry, układu chłonnego	13
1.8.Diagnostyka gruczołu piersiowego	15
1.9. Biopsja węzłów wartowniczych	19
1.10.Klasyfikacja pTNM raka piersi	20
1.11.Stopień zaawansowania raka piersi według klasyfikacji pTNM	23
1.12.Diagnostyka czerniaka skóry	24
1.13. Biopsja węzłów wartowniczych	27
1.14.Klasyfikacja pTNM czerniaka skóry	28
1.15.Stopień zaawansowania czerniaka skóry według klasyfikacji pTNM	30
2.Mechanizm powstawania przerzutów z nowotworu złośliwego do węzłów chłonnych	32
3.Klasyfikacja zmian histopatologicznych stwierdzanych w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego	35
4.Cel pracy	37
5.Materiał i Metody	38

5.1.Charakterystyka badanej grupy	38
5.2.Znaczniki	44
5.3.Opracowanie materiału badawczego	46
5.4. Procedura analizy śródoperacyjnej histopatologicznej węzłów wartowniczych	49
6.Analiza statystyczna	51
7.Wyniki	52
8. Dyskusja	85
9. Wnioski	91
10.Streszczenie	92
11.Abstract	94
12.Piśmiennictwo	96
13.Wykaz skrótów	108
14.Spis tabel, wykresów oraz rycin	110

1.Wstęp

1.1 Wprowadzenie:

Rak gruczołu piersiowego i czerniak skóry są nowotworami dającymi przerzuty drogą naczyń chłonnych do regionalnego układu chłonnego. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych są w tych chorobach jednym z najważniejszych czynników rokowniczych.

Wprowadzenie metody oceny węzłów wartowniczych doprowadziło do zwiększenia liczby operacji radykalnych w raku gruczołu piersiowego i czerniaku skóry z zachowaniem regionalnego układu chłonnego. Możliwość śródoperacyjnej histopatologicznej oceny węzłów wartowniczych i jednoczasowego wykrycia do nich przerzutów, pozwala na usunięcie regionalnego układu chłonnego w czasie tej samej operacji. Skraca również czas oczekiwania na leczenie uzupełniające, poprzez uniknięcie drugiej operacji polegającej na usunięciu regionalnego układu chłonnego. Aktualnie trwają badania nad wytycznymi dotyczącymi celowości i sposobu wykonywania badania histopatologicznego śródoperacyjnego u chorych na raka gruczołu piersiowego i czerniaka skóry.

1.2

Historia badań nad układem limfatycznym i węzłem wartowniczym.

Badania nad układem limfatycznym sięgają czasów starożytnych. Już w III w p.n.e. w Grecji Hipokrates i Arystoteles wspominają o wypełnionych „białą krwią” naczyniach w kończynie górnej zmienionej zapalnie (32). Aż do XVI wieku nie pojawiają się prace na temat układu limfatycznego. W XVI wieku Andreas Vesalius (1514-1564) opisał przewód piersiowy. W 1622 roku Gaspar Asellius odkrył na nowo układ limfatyczny, przedstawiając zależności pomiędzy przyjmowaniem pokarmu i wypełnianiu się naczyń limfatycznych krezki u psów. W 1653 roku Thomas Bartolinus (1616-1680) po raz pierwszy wprowadził termin układ limfatyczny. Olaus Rudbeck (1630-1702) szwedzki lekarz w 1653 opisał naczynia chłonne w ludzkich organach oraz jako pierwszy opisał obecność zastawek w naczyniach chłonnych. William Hunter (1718-1783) szkocki lekarz i fizjolog nazwał naczynia limfatyczne „chłonącymi z całego ciała”. Jego asystent William Cumberland Cruikshank (1748–1800) opublikował w 1786 roku jako pierwszy atlas układu chłonnego „The Anatomy of the Absorbing Vessels of the Human Body”. Przedstawił również obserwacje o zaczerwienieniu skóry od ogniska zakażenia do układu chłonnego wzdłuż przebiegu naczyń limfatycznych i powiększenie węzłów chłonnych w chorobach przewlekłych. Budowę układu limfatycznego człowieka przedstawił również Paolo Mascagni w wydany w 1787 roku atlasie „Vasorum Lymphaticorum Corporis Humani. Historia et Ichonographia” (32). Marie Philibert Constant Sappey (1810-1896) francuski anatom, w 1875 roku opublikował atlas układu chłonnego. Jego badania polegały na wstrzykiwaniu rtęci zwłokom i robieniu przekrojów anatomicznych. Prace te kontynuował inny znany francuski anatom Henri Rouvière (1876-1952). W XVIII wieku Francois Le Dran (1685-1770) francuski chirurg, wskazał na możliwość szerzenia się raka drogą chłonną do regionalnego układu chłonnego i wysunął hipotezę, iż rozprzestrzenianie się nowotworu doprowadzi do choroby systemowej (67). W pracy swej zawarł również bardzo istotną teorię „jeśli drobina raka rozprzestrzeni się do przylegających węzłów chłonnych zaatakuje cały układ limfatyczny”. Zgodnie z

jego obserwacjami rak był chorobą lokalną, dająca najlepsze szanse na wyleczenie we wczesnym stadium choroby. Rudolf Virchow (1821-1902) niemiecki patolog w 1858 roku ogłosił swą teorię, w której przedstawił węzły chłonne jako struktury filtrujące cząsteczki przenoszone z limfą i będące naturalną barierą ochronną. Guilelmus Fabricius Hildanus (1560-1634), nazywany ojcem niemieckiej chirurgii, na początku XVII wieku jako pierwszy wykonał limfadenektomię pachową z powodu raka gruczołu piersiowego. W 1894 roku amerykański chirurg William Steward Halsted (1852-1922) opublikował metodę radykalnej mastektomii, czyli amputacji gruczołu piersiowego wraz mięśniami piersiowymi i układem chłonnym. Halsted bazując na teorii Virchowa, uważał, że rak jest chorobą lokalną i węzły chłonne są barierą w szerzeniu się procesu nowotworowego. Operacja ta stała się standardem na blisko 70 lat w leczeniu raka gruczołu piersiowego.

W połowie XX wieku po dokładniejszym zapoznaniu się z biologią raka piersi i poprawie wcześniejszego wykrywania tej choroby, opracowano modyfikacje operacji Halsteda w postaci operacji Patteya i Maddena.

W 1951 roku E.A. Gould opisał węzeł chłonny wartowniczy. W trakcie wykonywania paratroidektomii skierował do badania śródoperacyjnego węzeł chłonny wyglądający prawidłowo, celem wykonania skrawków mrożonych. Węzeł ów zawierał przerzuty komórek nowotworowych (32). W roku 1977 Cabanas zrobił limfografię u chorego na raka prącia i wykazał następujące po sobie poziomy ukazywania się kontrastu w węzłach chłonnych. W swej pracy opisał wartość prognostyczną badania histopatologicznego węzła wartowniczego. Podał również definicję węzła wartowniczego: Jest pierwszym węzłem chłonnym na drodze spływu chłonki z obszaru guza pierwotnego i w związku z tym, jest pierwszym miejscem gromadzenia się przerzutowych komórek nowotworowych. Jeśli w węźle wartowniku nie ma przerzutów, nie powinno ich być również w innych węzłach. Jeżeli przerzuty są obecne w węźle wartowniku, to mogą (choć nie muszą) występować w pozostałych węzłach chłonnych grupy, w której znajdował się węzeł wartownik (9). Pierwszy opis zastosowania biopsji węzła wartowniczego u chorych na raka piersi został przedstawiony przez Giuliano w 1994r. Do znakowania węzła wartownika początkowo stosowano błękit metylenowy (33). Radiokoloid technetu i gamma kamera służąca do wyszukiwania węzła, zostały zaproponowane przez Kraga w

1993r (57). Związek szerzenia się czerniaka skóry przez drogi chłonne został dostrzeżony na przełomie XIX i XX w przez Snowa (1902r.), Handleya (1907r.), Pringlea (1908r.), którzy wysunęli propozycję jednoczasowego usunięcia ogniska pierwotnego z regionalnym układem chłonnym. W 1992 roku Edward Morton wykonał i opisał limfoscyntyografię skórną w przypadku chorych na czerniaka skóry (67). Polskim prekursorem badań nad układem chłonnym i możliwościami limfografii w badaniu przerzutów raka gruczołu piersiowego do węzłów chłonnych pachy jest Profesor Paweł Murawa (71,72). Innymi polskimi naukowcami badającymi węzeł wartowniczy byli Jastrzębski, Ruka i Jaboński (10,48).

Aktualnie biopsja węzła wartowniczego jest standardem stosowanym do oceny stopnia zaawansowania raka gruczołu piersiowego oraz czerniaka skóry. Trwają badania nad jej zastosowaniem w innych nowotworach.

1.3. Epidemiologia raka gruczołu piersiowego w Polsce

W Polsce w 2012 roku RGP był u kobiet był na pierwszym miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe (23,39%). W naszym kraju według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2012 roku wykryto 17893 nowe przypadki RGP. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 54,9/100000. Nowotwór ten występuje ze szczególnie wysoką częstością w krajach wysoko rozwiniętych. W Polsce, w odróżnieniu od bogatszych krajów, można zaobserwować wysoką śmiertelność, która w 2012 roku wynosiła 5574 osób. Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w Polsce w 2012 roku 14,1/100000 (56,103). Nowotwór ten zajmował drugie miejsce po raku oskrzela i płuca, z powodu którego zmarło 6436 kobiet w 2012 roku w Polsce, ze standaryzowanym współczynnikiem umieralności 16,4/100000.

1.4. Epidemiologia czerniaka skóry w Polsce

W Polsce w 2012 roku CS u mężczyzn zajmował miejsce 12 (1,89%) wśród zachorowań i miejsce 15 (1,28%) wśród umieralności (675 osób). U kobiet było to miejsce 12 (2,33%) wśród zachorowań i 13 (1,49%) miejsce wśród umieralności (627 osób). W Polsce według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2012 roku wykryto 1440 nowe przypadki CS u mężczyzn i u 1787 kobiet. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił u mężczyzn 5,1/100000 i u kobiet 5,4/100000. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosił u mężczyzn 2,3/100000 i u kobiet 1,5/100000 (58,107).

1.5. Czynniki ryzyka rozwoju raka gruczołu piersiowego w Polsce

Do czynników ryzyka RGP zalicza się: płeć żeńską, długi czas narażenia na estrogeny (wczesna pierwsza miesiączka – przed 12 rokiem życia, późna menopauza – po 52 roku życia), wieloletnią hormonalną terapię zastępczą (trwającą ponad 5 lat), starszy wiek, opóźniony wiek pierwszego porodu – po 35 roku życia, brak karmienia piersią, bezdzietność, ekspozycja na promieniowanie jonizujące, picie alkoholu, niektóre choroby gruczołu piersiowego przebiegające z proliferacją, otyłość, rodzinne występowanie raka gruczołu piersiowego, nosicielstwo mutacji niektórych genów (głównie BRCA 1 i BRCA 2) oraz TP 53 (23, 29, 40, 46, 47). U około 50-75% kobiet, u których wykryto RGP nie występowały żadne z wyżej wymienionych czynników ryzyka (55).

1.6. Czynniki ryzyka rozwoju czerniaka skóry w Polsce

Czerniaki skóry najczęściej pojawiają się u osób zamieszkujących miasta, posiadających wyższe wykształcenie, pracujących zawodowo w pomieszczeniach. Ich tryb życia pozwala na intensywne i krótkotrwałe, lecz wielokrotne narażenie na promieniowanie ultrafioletowe. Prawdopodobnie promieniowanie ultrafioletowe jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju CS. W 2002 roku promieniowanie UVA (długość fali od 315 do 400 nm) oraz UVB (długość fali od 280 do 315 nm) uznano przez National Toxicology Program w USA za pewne czynniki kancerogenne. UVB ma działanie bezpośrednie na DNA komórki oraz działa immunosupresyjnie lokalnie i systemowo, UVA działa pośrednio na DNA komórki oraz wywołuje supresję systemową. Innym czynnikiem zwiększającym ryzyko trzykrotnie jest liczba znamion powyżej pięciu, o średnicy powyżej sześciu milimetrów. Dziesięciokrotne zwiększenie ryzyka pojawia się u osób z zespołem znamion atypowych, który nierzadko współistnieje z rodzinnymi zachorowaniami na czerniaki. U 1% populacji występują znamiona wrodzone, zaobserwowano, że w zwiększenie ryzyka czerniaka pojawia się w znamionach olbrzymich o

średnicy powyżej 20 centymetrów. Przebyty CS usposabia do pojawienia się ponownie u 5 – 10 % chorych wyleczonych. Immunosupresja u chorych poddanych przeszczepieniu narządów powoduje trzykrotny wzrost narażenia na pojawienie się czerniaka. Xeroderma pigmentosum, choroba genetyczna, autosomalnie recesywna, polegająca na upośledzeniu możliwości naprawy uszkodzonego DNA przez promienie ultrafioletowe również zwiększa ryzyko wystąpienia CS (50, 73, 88).

1.7. Embriologia gruczołu piersiowego, naskórka i układu chłonnego

Pochodzenie embriologiczne gruczołu piersiowego i naskórka z komórkami barwnikowymi z tego samego listka zarodkowego ektodermy, warunkuje sposób migracji komórek przerzutowych do regionalnych węzłów chłonnych.

Gruczoły mlekowe tworzą się z naskórka, pochodzącego z ektodermy. W szóstym tygodniu powstają z naskórka dwa pasmowate zgrubienia, które wnikają do mezenchymy i rozciągają się na przednio – bocznej powierzchni ciała, od okolicy pachwinowej do pachowej i noszą nazwę listewek mlekowych lub grzebieni gruczołu mlekowego. W niedługim okresie listewki mlekowe poza okolicami piersiowymi zanikają. Następnie pierwotny pęczek ektodermalny (naskórkowy) dzieli się w okolicy piersiowej na pączki wtórne, a one rozgałęziają się w przewody mlekowe, które różnicują się w odcinek wydzielniczy i wyprowadzający. Z komórek mezenchymalnych rozwija się tkanka łączna, tkanka tłuszczowa i komórki mięśniowo – nabłonkowe.

Skóra człowieka jest zbudowana z naskórka i skóry właściwej. Naskórek tworzy się z ektodermy, a skóra właściwa z mezodermy. W piątym tygodniu życia zaczynają się dzielić komórki ektodermalne pokrywające pojedynczą warstwą zarodek i powstaje druga warstwa spłaszczonych komórek zwana perydermą. W jedenastym tygodniu wyróżnia się warstwy rozrodcza i pośrednią, a dwunastym tygodniu warstwy rozrodczą, kolczystą, ziarnistą i powierzchniową, wielkopokładowa warstwę rogowaciejącą. Komórki perydermy w dwudziestym pierwszym tygodniu całkowicie ulegają złuszczeniu i warstwa ta zanika. W trzecim miesiącu do naskórka wnikają komórki grzebieni nerwowych. Tworzą się z nich melanoblasty, które następnie przekształcają się w melanocyty i pod koniec życia płodowego zaczyna powstawać w nich barwnik skóry - melanina. Z mezenchymy powstają komórki dendrytyczne naskórka.

Układ limfatyczny powstaje z mezodermy około piątego tygodnia życia płodowego. Szczeliny w komórkach limfatycznych łączą się, a wyściółka szczelin tworzy śródbłonek pierwotnych naczyń włosowatych limfatycznych, które następnie scalając się, tworzą sieć naczyń oraz rozszerzenia zwane

workami limfatycznymi. Naczynia chłonne powstają jako wypustki endotelialne z naczyń żylnych. Około 3 miesiąca z przekształconych worków limfatycznych powstają węzły chłonne (5).

1.8. Diagnostyka gruczołu piersiowego

W diagnostyce gruczołu piersiowego należy wykonać badanie podmiotowe i przedmiotowe. Kliniczne badanie piersi nigdy nie powinno być pominięte. Wykonuje się takie badania jak: mammografia, usg gruczołów piersiowych i dołów pachowych, badanie mikroskopowe. Inne badania zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i dalszego planu leczenia.

Samokontrola

Samokontrola polega na comiesięcznym badaniu piersi przez pacjentki i nie może zastąpić innych badań. Niemniej pozwala ono na wykrycie zmian w gruczołach piersiowych już we wczesnym okresie. Zaleca się samobadanie u kobiet od 20 roku życia jeden raz na miesiąc (80).

Badanie kliniczne

Polska Unia Onkologii dzieli populację kobiet w zależności od wieku na dwie grupy, które powinny być badane co pewien okres. Panie od 20 do 39 roku życia powinny być badane co 3 lata. Od 40 roku życia zaleca się badanie co roku (47,80). Badanie podmiotowe powinno dać odpowiedzi na szereg pytań. Lekarz musi dowiedzieć się o występujące zmiany, ich charakter i początek pojawienia się. Następną informacją jest data pierwszej i ostatniej miesiączki, ciąży i porody z podaniem ich liczby, dane o karmieniu piersią z podaniem jego długości, stosowanie preparatów hormonalnych (terapia, substytucja, antykoncepcja), inne choroby, również uwzględniające przebyte choroby i biopsje gruczołu piersiowego. Istotne jest również podanie danych na temat występowania nowotworów złośliwych w rodzinie.

Badanie przedmiotowe ocenia stan wydolności chorej wg skali WHO lub Karnofskiego oraz wzrost i masę ciała. Piersi należy zbadać w pozycji pionowej i leżącej oglądając skórę, brodawki sutkowe, ich symetrię. Palpacyjnie ocenia się obie piersi, węzły chłonne pachowe, nadobojczykowe i podobojczykowe. W razie obecności guza należy dokonać pomiaru guza w dwóch wymiarach oraz stosunek do ściany klatki piersiowej i skóry (ruchomość). Wskazane jest również badanie pozostałych narządów, zwłaszcza badanie ginekologiczne (60).

Badanie wycieku z brodawki sutkowej

Badanie cytologiczne wycieku z brodawki sutkowej jako metody wykrywającej nowotwór złośliwy gruczołu sutkowego jest mało skuteczna. Czułość tej metody waha się od 40% do 80 % i powinna być wykonana trzykrotnie.

Badania obrazowe piersi

Mammografia

Aktualnie podstawową obrazową metodą diagnostyczną piersi jest mammografia. Stosowana jest w badaniach przesiewowych oraz w razie wystąpienia objawów choroby. Umożliwia zobrazowanie zmian od 3 mm średnicy, niewyczuwalnych w badaniu klinicznym. Jest to badanie o dużej swoistości (95%) i czułości (75-85%). Aby umożliwić standaryzację opisów mammograficznych, stworzono przez Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (American College of Radiology, 1996) skalę BI – RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System). W Polsce w 2007 roku Narodowy Fundusz Zdrowia wprowadził ogólnopolski system mammograficznych badań przesiewowych raka piersi u kobiet w wieku 50-69 lat. Do badań skriningowych

zgłasza się obecnie 40% kobiet, a do dalszego etapu diagnostyki kieruje się około 7% kobiet. W zaleceniach Unii Europejskiej postuluje się, aby zgłaszalność była na poziomie 75% , a ilość kobiet kierowanych do dalszej diagnostyki nie powinien być większy niż 5%.

Ultrasonografia gruczołów piersiowych

Do zalet tego badania należy brak promieniowania rentgenowskiego oraz możliwość wykonania diagnostyki piersi u kobiet ciężarnych i u dziewcząt. Pozwala również na dobre odróżnienie zmian litych od torbieli oraz na zbadanie piersi o gęstym utkaniu gruczołowym. Niestety nie jest tak swoiste oraz czułe jak mammografia i nie może być wykonywane w celach przesiewowych.

Rezonans magnetyczny

Ma zastosowanie jako badanie przesiewowe u kobiet ze szczególnej grupy ryzyka wystąpienia raka gruczołu piersiowego, jak również przy diagnostyce ukrytego raka piersi, pozwala ocenić gruczoł piersiowy po implantacji protezy, uwidoczniając podejrzaną zmianę w mammografii, która jest widoczna jedynie w jednej projekcji. Rezonans magnetyczny ma również zastosowanie w przypadku podejrzenia wielośrodkowości i wielogniskowości u chorych, u których nie można tego ocenić w badaniach mammograficznych i w usg. Badanie charakteryzuje się dużą czułością (90-99%), ale mniejszą specyficznością, co może prowadzić do nadinterpretacji wyniku (43).

Inne badania obrazowe.

Ocena stopnia zaawansowania obliuguje do wykonania badań uzupełniających: zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej w dwóch projekcjach, ultrasonografię jamy brzusznej i scyntyografię kości. W razie wątpliwości wykonuje się także badanie tomografią komputerową lub pozytronową emisyjną tomografię.

Ustalenie rozpoznania na podstawie badania mikroskopowego

Weryfikacja mikroskopowa stanowi niezbędny warunek rozpoczęcia leczenia raka piersi. W przypadku stwierdzenia wyczuwanego palpacyjnie guza powinno się wykonać biopsję cienkoigłową. Jeśli otrzyma się niejednoznaczny wynik, należy powtórzyć badanie cytologiczne lub wdrożyć badanie histopatologiczne: biopsję gruboigłową albo pobranie guza do badania doraźnego. Rozpoznanie raka piersi opiera się o zgodną ocenę badania klinicznego, diagnostykę obrazową i badanie cytologiczne lub histopatologiczne.

Biopsja cienkoigłowa

Wskazaniem do wykonania są obecność zmiany nowotworowej w piersi, pozyskanie płynu z torbieli do badania cytologicznego. Czulość tego badania ocenia się na 70-90%, swoistość 90-100%. W przypadku zmian niepalpacyjnych wykonuje się biopsję pod kontrolą ultrasonografii. W około 50 % wyniki biopsji są niediagnostyczne, a w około 30 % są fałszywie ujemne. Biopsja ta nie pozwala również na ocenę raka in situ.

Biopsja gruboigłowa

Jest wykonywana najczęściej przy użyciu igły kalibru 14 G pod kontrolą badań obrazowych jak ultrasonografia, mammografia lub rezonans magnetyczny albo stosuje się wspomaganie rotacyjnym systemem próżniowym (biopsja mammotomiczna). Cechuje się 100% czulością. Pozwala na ocenę typu histologicznego i stopnia zróżnicowania raka, heterogenność histopatologiczną zmiany oraz za pomocą dodatkowych badań można ocenić czynniki predykcyjne i prognostyczne.

Biopsja chirurgiczna

Polega na wycięciu materiału i przesłaniu do badania doraźnego. Wykonuje się aktualnie rzadko, ze względu na możliwości innej diagnostyki, lecz jest nadal nieodzowna w przypadku niejasnego wyniku badania cytologicznego.

1.9. Biopsja węzłów wartowniczych

Stopień zaawansowania nowotworu jest najistotniejszym czynnikiem warunkującym dalsze losy chorej. Przerzuty do węzłów chłonnych pachowych są istotnym czynnikiem prognostycznym. Dawniej w celu określenia zajęcia regionalnego układu stosowano standardowo u wszystkich chorych z rakiem piersi całkowite usunięcie węzłów chłonnych (ALND - axillary lymph node dissection). Anatomia i fizjologia gruczołu piersiowego mówi, że chłonka z określonego regionu gruczołu piersiowego trafia w pierwszej kolejności do jednego lub kilku węzłów chłonnych zwanych wartowniczymi. Ich zajęcie świadczy o prawdopodobieństwie zajęcia innych regionalnych węzłów. Biopsja węzłów wartowniczych to usunięcie ich w trakcie zabiegu chirurgicznego, który jest bezpieczny i dokładny. Jej wynik pokazuje rzeczywisty stan węzłów chłonnych. Jeśli w wyniku badania histopatologicznego nie zostaną wykazane przerzuty, to oznacza, że w pozostałych węzłach pachy nie ma przerzutów. Świadczy to o miejscowym zaawansowaniu nowotworu. Gdy w węzłach wartowniczych odnajdzie się ogniska przerzutów, to przyjmuje się, że doszło do rozsiewu nowotworu drogami chłonnymi. Wykonuje się wtedy usunięcie węzłów chłonnych pachy. Zostało to udowodnione w licznych wieloośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych. Nie ma istotnej różnicy we wznowach miejscowych i długości życia u chorych po całkowitym usunięciu węzłów chłonnych pachy i brakiem usunięcia tych węzłów w przypadku nieobecności przerzutów w węźle wartowniczym (56,76,114). Operacyjne pobranie węzła wartowniczego jest obarczone mniejszą ilością powikłań miejscowych i ogólnych w stosunku do całkowitego usunięcia węzłów chłonnych pachy, takich jak obrzęk limfatyczny kończyny górnej, uszkodzenie nerwów w obrębie jamy

pachowej, ograniczenie ruchomości i zmiana czucia w obrębie ramienia. Znacznie mniejsze dolegliwości były zgłaszane przez chore po biopsji węzła wartowniczego (21, 117). Aspekty techniczne podania znaczników są ściśle związane z embriologią gruczołu piersiowego.

1.10 Klasyfikacja TNM raka gruczołu piersiowego

Tabela 1. Klasyfikacja pTNM raka gruczołu piersiowego według VII edycji Klasyfikacji UICC (2009)

Pt		
TX		Nie ma możliwości oceny guza
T0		Brak obecności guza
		Rak in situ
	Tis (DCIS)	Rak przewodowy in situ
	Tis (LCIS)	Rak przewodowy in situ
	Tis (Paget)	Rak pageta (bez raka naciekającego ani in situ w piersi)
T1		Rak naciekający ≤ 20 mm
	T1mi	Rak naciekający ≤ 1 mm
	T1a	Rak naciekający >1 mm i ≤ 5 mm
	T1b	Rak naciekający >5 mm i ≤ 10 mm
	T1c	Rak naciekający >10 mm i ≤ 20 mm
T2		Rak naciekający >20 mm i ≤ 50 mm
T3		Rak naciekający >50 mm
T4		Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki

		piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne) (nie nacieka skóry właściwej)
	T4a	Naciek ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych!)
	T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
	T4c	T4a + T4b
	T4d	Rak zapalny
Pn		
NX		Nie ma możliwości oceny węzłów chłonnych
N0		Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC
	N0(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) $\leq 0,2$ mm lub ≤ 200 komórek
	N0 (mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
	N0 (mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
N1		Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych
	N1mi	Mikroprzerzuty $> 0,2$ mm lub > 200 komórek w 1-3 węzłów chłonnych
	N1a	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym co najmniej w jednym > 2 mm)
	N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych

		piersiowych wewnętrznych (SNB)
	N1c	N1a + N1b
N2		Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłach chłonnych
	N2a	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym co najmniej w jednym > 2 mm)
	N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3		Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne
	N3a	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)
	N3b	Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne
	N3c	Przerzut w węzle nadobojczykowym
pM		
	M0	Bez przerzutów
	M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
	M1	Obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

HE – hematoksylina i eozyna; IHC badanie immunohistochemiczne

1.11 Stopień zaawansowania raka gruczołu piersiowego według klasyfikacji pTNM

Tabela 2. Stopień zaawansowania raka gruczołu piersiowego według klasyfikacji pTNM

Stopień	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0

IIIC	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

1.12.Diagnostyka czerniaka skóry

W profilaktyce CS powinno się zwrócić szczególną uwagę na unikanie promieniowania ultrafioletowego. Pilną obserwacją należy objąć chorych z grupy szczególnego ryzyka jak: ci, u których wystąpił czerniak, osoby z rodzinnym występowaniem czerniaka, chorzy z zespołem znamion atypowych, leczonych immunosupresyjnie. Podkreśla się, że zmiana podejrzana o czerniaka musi być zakwalifikowana do chirurgicznej biopsji wycinającej.

Samokontrola

Zmiany skórne podejrzane o CS są opisywane przez chorych jako powstałe w krótkim odstępie czasu, albo zmiany które istniały wiele lat i od pewnego niedługiego czasu uległy przemianie.

Badanie kliniczne

Opracowano dwie skale opisujące zmiany skórne podejrzane o CS. Ułatwiają one identyfikację podejrzanych zmian skórnych. Pierwszy system został nazwany ABCDE od pierwszych liter angielskich słów oznaczających cechy zmiany skórnej. System ten w głównej mierze dotyczy się czerniaków wczesnych. Kolejne litery w nazwie systemu oznaczają

A (asymetry) – zmiany łagodne mają najczęściej kształt okrągły lub owalny, czerniak prezentuje asymetrię, nieregularność, obecność wyniosłości,

B (borders) – nierówne postrzępione brzegi,

C (color) – nierównomierny rozkład barwnika, kolor od czarnego po jasnobrązowy,

D (diameter) – wymiary zmiany większe niż 6 – 7 mm

E (elevation) – uwypuklenie powierzchni zmiany powyżej poziomu otaczającego naskórka,

System Glasgow

Dotyczy czerniaka zaawansowanego miejscowo. W skład wchodzi siedem cech:

1-powiększanie się zmiany na skórze,

2-zmiana kształtu

3-zmiana koloru

4-stan zapalny w okolicy zmiany

5-sączenie lub krwawienie ze zmiany

6-zmiany czucia (świąd, przeczulica)

7-wymiar powyżej 7 mm

Badanie histopatologiczne.

W badaniu mikroskopowym obowiązkowo ocenia się następujące cechy

- a) Grubość nacieku według Breslowa, oceniana w milimetrach, która jest mierzona od warstwy ziarnistej naskórka lub dna owrzodzenia do najgłębiej naciekających gniazd melanocytów,
- b) Obecność lub brak owrzodzenia,

- c) Liczba figur podziału na 1mm^2 (tylko w komponencie wertykalnym, polach o największej aktywności mitotycznej, tzw. Hot spot);
- d) Obecność regresji,
- e) Obecność lub brak inwazji naczyń chłonnych i krwionośnych,
- f) Obecność lub brak mikroskopowych ognisk satelitarnych (ogniska z melanocytów średnicy $>0.05\text{ mm}$ w odległości większej niż $0,3\text{ mm}$ od składnika inwazyjnego guza pierwotnego czerniaka),
- g) Margines obwodowy (od składnika in situ i inwazyjnego) oraz w głębi;

Stwierdzono, że określone podtypy czerniaków są związane z mutacjami (np. w genie KIT). W fazie uogólnionej choroby wskazane jest zbadanie obecności mutacji genu BRAF i opcjonalnie KIT oraz NRAS.

Dermatoskopia

Pozwala na usprawnienie diagnostyki zmian skórnych o około 27 %. Polega na oglądaniu zmian skórnych w powiększeniu 10-20 krotnym z użyciem wystandaryzowanego źródła światła (25).

Biopsja chirurgiczna

Podejrzenie kliniczne CS jest wskazaniem do wykonania biopsji chirurgicznej wycinającej. Boczny margines powinien wynosić 1-3 mm niezmienionej przez proces chorobowy skóry, w głębi powinien dochodzić do tkanki podskórnej, nie dochodząc do powięzi. Istotny jest również kierunek wykonywania biopsji – na kończynie zawsze wzdłuż długiej osi kończyny. Cięcia poprzeczne na kończynach powodują, że w razie konieczności reoperacji będzie zaburzony

odpływ chłonki z okolicy blizny i utrudni to ocenę lokalizacji ww oraz efekt kosmetyczny będzie niezadowalający. Na tułowi cięcie kieruję się tak, aby podłużna oś rany była skierowana do najbliższego spływu chłonnego. Jedynie w obrębia twarzy stosuje się cięcia zgodne z liniami estetycznymi.

W zmianach bardzo dużych i owrzodziałych zalecana jest metoda odciskowa – polegająca na przyłożeniu szkiełka podstawowego do powierzchni guza, przyciśnięciu i przesłaniu do badania cytologicznego.

1.13 Biopsja węzłów wartowniczych

Węzły wartownicze zgodnie z definicją są pierwszymi węzłami, do których CS daje przerzuty. Identyfikacja ww wykonywana metodą podwójną z wykorzystaniem barwnika i znacznika radioizotopowego jest specyficzna w 90%. Kwalifikacją do biopsji ww objęci są chorzy, u których w wyniku biopsji wycinającej rozpoznano CS. W skali Breslow zmiana powinna być większa lub równa 1mm. Owrzodzenie niezależnie od grubości obliguje do wykonania biopsji ww oraz liczba mitoz powyżej 1/1 mm². Inne wskazania to brak przerzutów odległych, brak przeciwwskazań do znieczulenia ogólnego, wyrażenie przez chorego zgody na operację. Warunkami wykluczającymi z procedury biopsji węzła wartowniczego jest szerokie wycięcie pierwotne z przesunięciem płatów lub po przeszczepie skórnym, w przypadku powiększonych węzłów chłonnych w regionalnym spływie chłonnym (istnieje możliwość potwierdzenia przerzutów w biopsji cienkoigłowej węzłów) oraz u kobiet w ciąży, u których w razie wskazań wykonuje się tą procedurę po porodzie. W tej grupie chorych wykonuje się elektywne usunięcie regionalnych węzłów chłonnych.

Lokalizacja węzłów wartowniczych polega na tak zwanej metodzie potrójnej. Stosuje się znaczniki barwnikowe oraz radioizotopowe. Metoda radioizotopowa umożliwia przedoperacyjną ocenę regionalnego spływu chłonki oraz śródoperacyjną detekcję przy użyciu detektora promieniowania gamma węzłów wartowniczych. W metodzie barwnikowej istnieje możliwość makroskopowego zidentyfikowania węzłów w trakcie operacji, lecz metoda ta nie pozwala na przedoperacyjną ocenę lokalizacji regionu, w którym należy poszukiwać węzła.

Klasyfikacja zmian stwierdzanych w badaniu cytologicznym i histopatologicznym w węźle wartowniczym w raku gruczołu piersiowego i w czerniaku złośliwym skóry

W zależności od wielkości przerzutu mikroprzerzutami nazywa się te o wielkości od 0,2 do 2 mm, a izolowane komórki nowotworowe mają średnicę mniejszą niż 0.2 mm. Nie ma wyników randomizowanych badań mówiących o korzyści, jaką niesie za sobą usunięcie pozostałych regionalnych węzłów chłonnych w przypadku tak niewielkich przerzutów u chorych na raka piersi. Aktualnie zgodnie z zaleceniami Konsultanta Krajowego w Chirurgii Onkologicznej u chorych na raka piersi w takich sytuacjach nie wykonuje się regionalnego usunięcia węzłów chłonnych. Zalecenia Konsultanta Krajowego w Chirurgii Onkologicznej dotyczące mikroprzerzutów w węzłach wartowniczych u chorych na czerniaka skóry obligują do usunięcia regionalnych węzłów chłonnych.

Pobranie do badania jednego lub kilku węzłów wartowniczych, czyli tych narażonych w pierwszej kolejności na przerzuty, umożliwia wykonanie bardzo szczegółowych badań mikroskopowych na szeregu przekrojów oraz dodatkowo wykonanie badań immunohistochemicznych (115).

1.14 Klasyfikacja oceny zaawansowania czerniaka skóry według TNM

Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania czerniaka skóry według TNM AJCC/UICC z 2010 roku. Kategorie systemu TNM

Cecha T	Grubość nacieku (mm)	(Mikro-) owrzodzenie /mitozy
pTis (in situ)		
T1	≤1,0	a) Bez owrzodzenia + indeks mitotyczny 1/mm ² b) Z owrzodzeniem lub indeks mitotyczny 1/mm ²

T2	1,01-2,00	a) Bez owrzodzenia b) Z owrzodzeniem
T3	2,01-4,0	a) Bez owrzodzenia b) Z owrzodzeniem
T4	>4,0	a) Bez owrzodzenia b) Z owrzodzeniem
Cecha N	Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu
N0	0	
N1	1	a) Mikroprzerzut* b) Makroprzerzut**
N2	2-3	a) Mikroprzerzut* b) Makroprzerzut** c) Przerzuty in transit/ satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	≥4 węzłów chłonnych lub pakiet węzłowy lub przerzuty in-transit/zmiany satelitarne, z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych	
Cecha M	Umieszczenie przerzutów	Stężenie LDH w surowicy

M0	Bez przerzutów odległych	
M1a	Skóra, tkanka podskórna lub inne węzły chłonne poza regionalnym spływem	Prawidłowe
M1b	Płuca	Prawidłowe
M1c	Inne niż ww. narządy trzewne Każde umiejscowienie	Prawidłowe Podwyższone

Mikroprzerzut* w węźle chłonnym w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bezobjawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego ;

Makroprzerzut** w węźle chłonnym – potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii

Satelitoza – naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry;

In-transit – przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego spływu chłonki;

LDH – dehydrogenaza mleczanowa

1.15. Klasyfikacja oceny zaawansowania czerniaka skóry według TNM

Tabela .4 Klasyfikacja oceny zaawansowania czerniaka skóry według TNM AJCC/UICC z 2010 roku. Kategorie stopni zaawansowania

Stopnie kliniczne *				Stopnie patologiczne **			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0		Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0		T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0		T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0		T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0		T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0		T4b	N0	M0
III***	Każdy T	N1 N2 N3	M0				
				IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0

					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Każdy T	N3	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1		Każdy T	Każdy N	Każdy M1

* - Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Z tego powodu z zasady może być zastosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycinającej) i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych;

** - Stopniowanie patologiczne zawiera mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów regionalnego spływu: po biopsji węzła wartowniczego lub po radykalnej limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego spływu);

*** W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III

2. Mechanizm powstawania przerzutów z nowotworu złośliwego do węzłów chłonnych

Budowa i funkcjonowanie układu chłonnego

W międzykomórkowych przestrzeniach tkankowych powstaje chłonka (lympha), która jest transportowana przez naczynia chłonne włosowate bezzastawkowe.

W dalszym przebiegu powstają naczynia chłonne zastawkowe. W sieci tych naczyń są rozmieszczone węzły chłonne. Następnie tworzą się duże naczynia nazwane pniami i przewodami chłonnymi. Dwa główne przewody chłonne noszą nazwę przewodu piersiowego i przewodu chłonnego prawego.

Chłonka jest płynem, w którym znajdują się komórki układu immunologicznego. Poza tym w chłonce transportowane są produkty metabolizmu, rozpadu tkanek, drobnoustroje (31).

W chorobie nowotworowej poprzez układ chłonny może dojść do rozsiewu komórek guza, głównie do regionalnych węzłów chłonnych.

Ilość węzłów chłonnych w organizmie ludzkim jest wartością zmienna i według Gołąba waha się od 300 do 1200 (średnio 800), a średnica pojedynczego węzła chłonnego w warunkach prawidłowych ma od 1 do 20 mm (31).

Budowa węzła chłonnego makroskopowo przypomina ziarno fasoli. Wielkość rzadko przekracza 3 mm. Węzeł otoczony jest torebką łącznotkankową. Od strony wypukłej wnikają do niego naczynia doprowadzające (od 3 do 11), a od strony wklęsłej opuszczają naczynia odprowadzające (od 2 do 3). Dzięki zastawkom w naczyniach jest zapewniony jednokierunkowy przepływ limfy. Wewnątrz węzła chłonnego występuje gęsta sieć włókien kolagenowych i wypustek komórek retikularnych. Po wpłynięciu przez naczynia doprowadzające chłonka dostaje się do zatoki brzeżnej tuż pod torebkę węzła. W tym miejscu następuje główna filtracja i tam często zatrzymywane są pojedyncze lub konglomeraty komórek nowotworowych. Następne etapy filtracji w węzle chłonnym to zatoki pośrednie (kory) i zatoki rdzenne.

Licznie występujące w węzle komórki układu immunologicznego (makrofagi, naturalne komórki cytotoksyczne, limfocyty T cytotoksyczne, swoiste przeciwciała) mają zdolność do niszczenia komórek nowotworowych (44,45).

Na przebiegu chłonki od miejsca powstania do kąta żylnego znajduje się kilka (około 10) węzłów chłonnych. Pierwsze skupisko węzłów na przebiegu chłonki nazywa się regionalnymi węzłami chłonnymi, węzły zbiorcze to grupa zbierająca chłonkę z kilku węzłów regionalnych (7).

Niektóre układy i narządy są pozbawione układu chłonnego. Należą do nich ośrodkowy układ nerwowy, rogówka, soczewka, ciało szkliste gałki ocznej, szkliwo, zębina, chrząstki i mięsz śledziony. Guzy nowotworowe też nie mają naczyń chłonnych, a migracja komórek nowotworowych do układu chłonnego

wynika ze stymulacji angiotenzyny naczyń chłonnych w bezpośrednim otoczeniu guza.

Połączenie układu chłonnego z układem żylnym występuje w obrębie kątów żylnych oraz obwodowo pomiędzy naczyniami chłonnymi i naczyniami żylnymi. W obrębie węzłów chłonnych występują połączenia między zatokami a naczyniami żylnymi.

Węzeł chłonny nie stanowi bariery nie do przeniknięcia dla komórek nowotworowych. Istnieją możliwości ominięcia węzłów leżących na drodze spływu chłonki. Jest to obserwowane w przypadku zajęcia węzła przez komórki nowotworowe, w razie istniejącego stanu zapalnego lub po przebytej radioterapii i zwłóknieniu węzła chłonnego.

Wyjaśnienie mechanizmu tworzenia się przerzutów nowotworowych w układzie chłonnym z biegiem lat ewoluowało. Dawniej panowało przekonanie, że żywe komórki nowotworowe po odłączeniu się od guza przemieszczają się z chłonką do węzła chłonnego lub z krwią do sieci włosowatej płuc, wątroby, szpiku i tam tworzą przerzuty (28).

Aktualny stan wiedzy opartej na genetyce, immunologii i biologii molekularnej warunkuje powstawanie przerzutu od zmian w kodzie genetycznym komórki nowotworowej (29). Zmiany te umożliwiają powstanie białek będących receptorami dla enzymów, antygenów, cytokin. W patomechanizmie przerzutu do regionalnych węzłów chłonnych obserwuje się obligatoryjne kolejne etapy. Pierwszy z nich polega na rozluźnieniu struktur wiążących komórki guza. Następnie na skutek zwiększonego ciśnienia płynu zewnątrzkomórkowego wewnątrz guza komórki nowotworowe migrują poza jego obwód (74). Dzięki cytokinom nowotworowym na brzegach guza dochodzi do limfoangiogenezy. Odkrycie markerów dla komórek endotelialnych naczyń chłonnych (LEC – lymphatic endothelial cell) oraz cytokin wydzielanych przez komórki nowotworowe stymulujące wzrost naczyń chłonnych VEGF-c (vascular endothelial growth factor c) i VEGF-D potwierdza ich znaczenie w przerzutowaniu drogą chłonną. Kolejnym etapem jest wnikanie komórki nowotworowej do naczynia chłonnego. Dzieje się to na skutek rozsunięcia komórek endotelium lub otwarcia się zamkniętej szparki (78).

Następnie komórki mięśni gładkich przemieszczają chłonkę do pierwszego regionalnego węzła chłonnego (wartowniczego – sentinel lymph node). Uważa

się, że jedna na dziesięć tysięcy komórek oderwanych do guza nowotworowego ostatecznie da przerzut. Przemieszczona do węzła komórka może pozostać w sieci korowej lub zostać zniszczona przez komórki układu immunologicznego (15, 82).

Rzeczprzerzutu w węźle chłonnym jest przedmiotem badań i uważa się, że zagnieżdżenie komórki nowotworowej w danym organie jest uzależnione od obecności konkretnych cytokin (chemokin) rozpoznawanych przez powierzchniowe receptory na komórce nowotworowej. Według tej koncepcji komórka nowotworowa przemieszcza się za zwiększającą się koncentracją chemokin, zdążając do swojego miejsca docelowego (39, 74, 79, 97, 106).

3. Klasyfikacja zmian histopatologicznych stwierdzanych w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego

Po ocenie makroskopowej uwzględniającej wielkość, węzeł chłonny jest utrwalany w 10% formalinie i zatapiany w bloczku parafinowym, który następnie jest krojony w kilkumilimetrowe skrawki. Płaszczyzna cięcia jest prostopadła do osi długiej, aby możliwe było dokładne ocenienie zatok brzeżnych węzła, miejsca stanowiącego pierwszą barierę dla komórek przerzutowych (41, 103).

Dokładniejszą metodą jest skrojenie materiału z wielu głęboko położonych poziomów preparatu tkankowego, pobranych co 200-500 um. Metoda ta zwiększa detekcję przerzutów o średnio 9%.

Pozostała część węzła wartowniczego może zostać poddana badaniu immunologicznemu, które pozwala na wykrycie pojedynczych komórek nowotworowych. Wykorzystuje się ku temu dedykowane przeciwciała wykrywające markery specyficzne dla danych komórek nowotworowych.

Zwiększenie wykrywalności średnio o 20% jest spowodowane detekcją mikroprzerzutów i pojedynczych komórek, niewidocznych w rutynowym badaniu mikroskopowym. Van Dies i wsp zaobserwowali, że w razie zajęcia węzłów wartowniczych przez mikroprzerzuty, często dochodzi do tzw. przeskakujących przerzutów (skip metastases) do kolejnych węzłów chłonnych (112).

Metodą bardziej czułą jest wykrywanie w homogenacie z węzła chłonnego sekwencji kwasu mRNA obecnych i specyficznych dla nowotworu. Wzrost

wykrywalności mikroprzerzutów o 15% uzyskano dzięki wykorzystaniu metody cyklicznej reakcji polimerazy (RT-PCR) (91).

Badanie śródoperacyjne węzła wartowniczego pozwala na podjęcie decyzji terapeutycznej w trakcie operacji, eliminuje konieczność wykonania kolejnego zabiegu i wcześniejsze leczenie uzupełniające. Główne zastrzeżenia dotyczą dużego odsetka wyników fałszywie ujemnych, błędów wynikających z artefaktów powstałych podczas mrożenia tkanki, niemożności pewnego rozpoznania mikroprzerzutów, oraz bezpowrotną utratę tkanki dostępnej do badania rutynowego (61).

4.Cel pracy

1. Określenie zgodności i czułości badania histopatologicznego śródoperacyjnego i ostatecznego węzłów wartowniczych u chorych na raka gruczołu piersiowego.
2. Określenie zgodności i czułości badania histopatologicznego śródoperacyjnego i ostatecznego węzłów wartowniczych u chorych na czerniaka skóry.
3. Wartość diagnostyczna badania histopatologicznego śródoperacyjnego węzłów wartowniczych u chorych na raka gruczołu piersiowego.
4. Wartość diagnostyczna badania histopatologicznego śródoperacyjnego węzłów wartowniczych u chorych na czerniaka skóry.

5. Materiał i metodyka

5.1. Charakterystyka badanej grupy

W okresie od 01.2009 do 01.2011 w I Oddziale Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu było leczonych 137 pacjentek chorujących na raka gruczołu piersiowego, u których wykonano procedurę pobrania węzłów wartowniczych z ich oceną śródoperacyjną.

Od 07.2009 do 12.2011 leczono w tym oddziale 98 chorych na czerniaka skóry, u których również oceniono śródoperacyjnie węzły wartownicze. Przed operacją każdy chory był poinformowany o procedurze śródoperacyjnego badania węzłów wartowniczych i możliwości usunięcia regionalnego układu chłonnego w trakcie tej jednej operacji, co akceptował podpisując świadomą zgodę.

Wszyscy chorzy mieli przedoperacyjnie postawione rozpoznanie raka gruczołu piersiowego lub była to zmiana wysoce podejrzana i o rozpoznaniu decydowało badanie śródoperacyjne guza.

Chorzy na czerniaka skóry mieli rozpoznanie postawione przed operacją na podstawie biopsji wycinającej zmiany.

Warunkiem zakwalifikowania chorych na raka piersi były klinicznie niebadalne i niezmiennione patologicznie w obrazie ultrasonograficznym regionalne węzły chłonne i brak przerzutów odległych w badaniach obrazowych: ultrasonografia jamy brzusznej, radiogram klatki piersiowej, scyntygrafia kości.

Do grupy chorych na czerniaka skóry kwalifikowano chorych z niebadalnymi i niezmiennionymi w obrazie ultrasonograficznym regionalnymi węzłami chłonnymi. W badaniu histopatologicznym ognisko pierwotne było większe lub równe 1 mm w skali Breslow lub miało owrzodzenie niezależnie od grubości. Nie brano pod uwagę indeksu mitotycznego, gdyż w chwili rozpoczęcia badania nie był on oceniany. U chorych ponadto wykonywano rutynowe badania radiologiczne klatki piersiowej w 2 projekcjach, wykonywano badanie

ultrasonograficzne jamy brzusznej, a w wypadkach wątpliwych na obecność przerzutów, wykonywano pozytronową emisyjną tomografię.

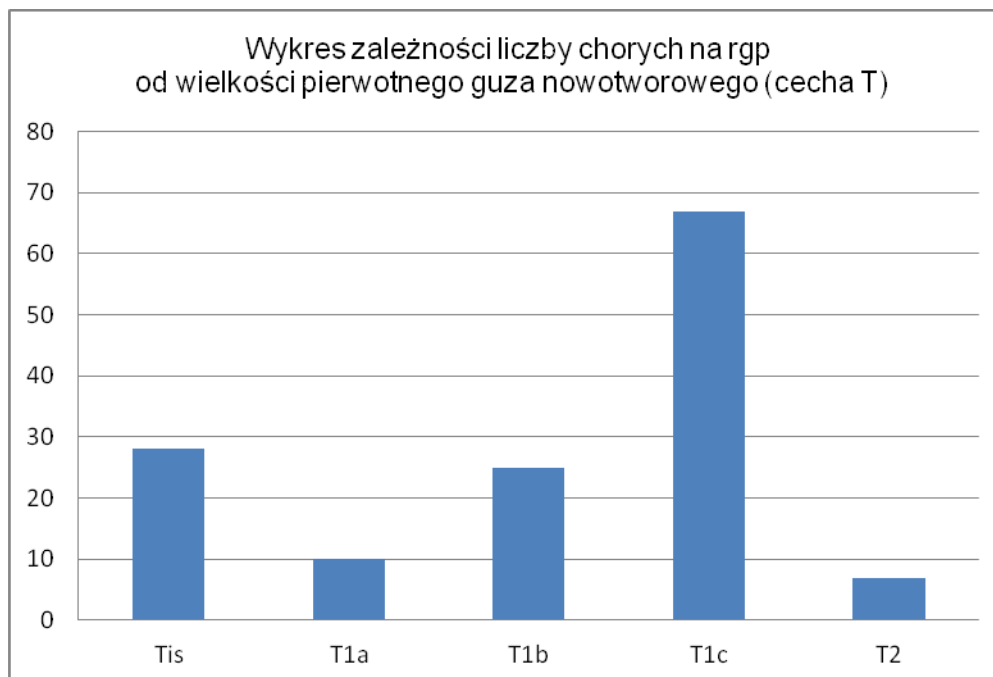
Średnia wieku chorych na raka gruczołu piersiowego wynosiła 58 lat (najstarsza chora miała 77 lata, najmłodsza 27 lat), a na czerniaka skóry 59 lat (najstarszy chory miał 83 lata, najmłodszy miał 25 lat). Grupa chorych z raka gruczołu piersiowego obejmowała osoby płci żeńskiej. Wśród chorych na czerniaka skóry było 40 kobiet i 58 mężczyzn.

W grupie chorych na raka gruczołu piersiowego guz pierwotny występował odpowiednio Tis – 28 chorych, T1a – 10 chorych, T 1b – 25 chorych, T1c – 67 chorych, T2 – 7 chorych. Podział ten jest przedstawiony w tabeli nr 5 i na wykresie nr 1:

Tabela 5 . Podział chorych na raka gruczołu piersiowego na grupy w zależności od wielkości guza pierwotnego (cecha T)

Rak gruczołu piersiowego TNM :	Liczba chorych
Tis	28
T1a	10
T1b	25
T1c	67
T2	7
Razem	137

Wykres 1. Podział grup chorych na rgp w zależności od wielkości guza pierwotnego (cecha T)



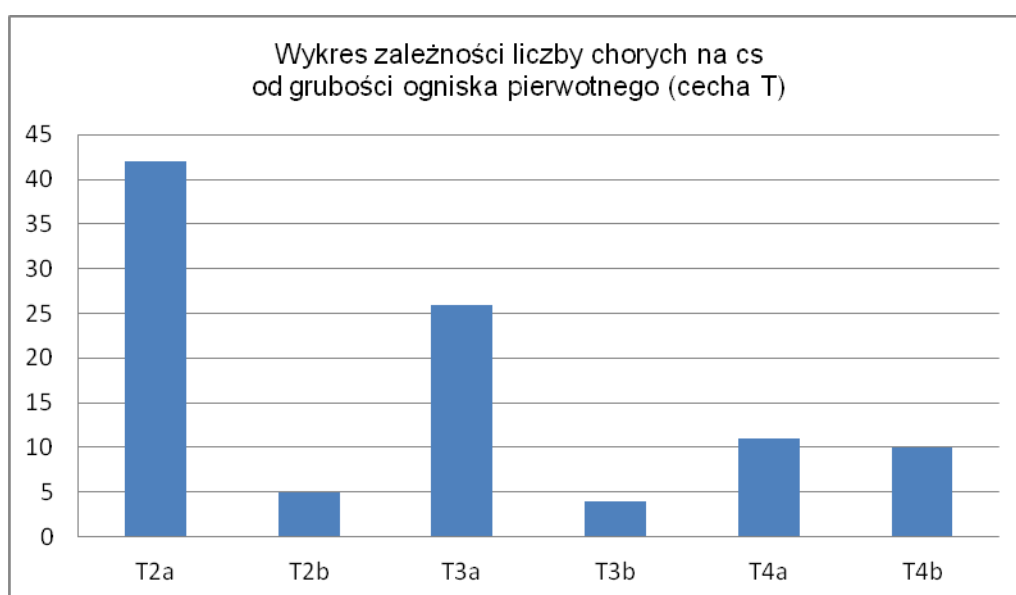
W grupie chorych na czerniaka skóry wyniki badania histopatologicznego zmiany pierwotnej w skali TNM były następujące: 2a – 42 chorych, 2b - 5 chorych, 3a- 26 chorych, 3b – 4 chorych, 4a – 11 chorych, 4b – 10 chorych. Podział ten jest przedstawiony w tabeli nr 6 i na wykresie nr 2:

Tabela 6. Podział chorych na czerniaka skóry na grupy w zależności od grubości guza pierwotnego (cecha T)

Czerniak skóry TNM:	Liczba chorych
T2a	42
T2b	5
T3a	26
T3b	4

T4a	11
T4b	10
Razem	98

Wykres 2. Podział chorych na czerniaka skóry na grupy w zależności od grubości guza pierwotnego (cecha T)



Lokalizacja raka gruczołu piersiowego pod względem umiejscowienia w danym kwadrancie piersi przedstawia tabela nr 7 i wykres nr 2

Tabela 7. Podział grupy chorych na rgp w zależności od lokalizacji guza w piersi.

Kwadrant piersi	Liczba chorych
-----------------	----------------

zewnątrzny górny	66
zewnątrzny dolny	16
przyśrodkowy górny	28
przyśrodkowy dolny	22

Wykres 3. Podział grupy chorych na rgp w zależności od lokalizacji pierwotnego guza nowotworowego w piersi.



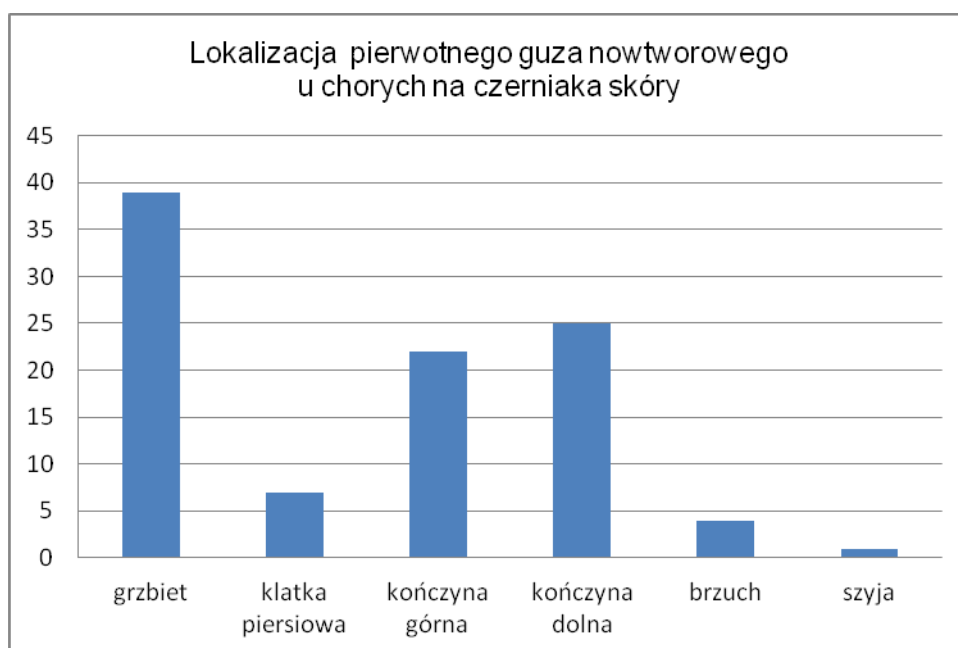
Lokalizacja guza w przypadku czerniaka przedstawia tabela nr 8 i wykres nr 4

Tabela 8. Podział grupy chorych na czerniaka skóry w zależności od lokalizacji guza pierwotnego.

Topografia	Liczba chorych
Grzbiet	39

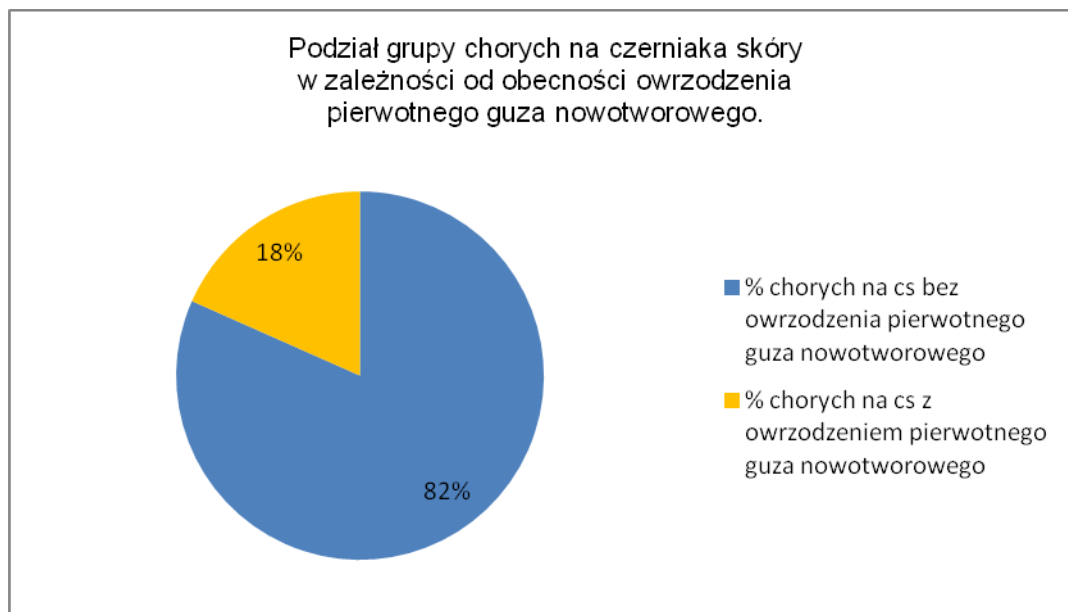
klatka piersiowa	7
kończyna górna	22
kończyna dolna	25
Brzuch	4
Szyja	1

Wykres 4. Podział grupy chorych na czerniaka skóry w zależności od lokalizacji pierwotnego guza nowotworowego.



Łącznie w badaniu było 18 chorych na czerniaka skóry z owrzodzeniem ogniska pierwotnego, co graficznie ilustruje wykres 5.

Wykres 5. Podział grupy chorych na czerniaka skóry w zależności od obecności owrzodzenia pierwotnego ogniska nowotworowego.



5.2. Znaczniki

Do wyznaczania węzła wartowniczego używano radiokoloidu nannocol. Jest to nannokoloid albuminy ludzkiej znakowany radioaktywnym izotopem ^{99m}Tc – NC (technetu) o aktywności 236,8 MBq, o wielkości cząsteczki 10-80 nm (1,6 mCi x 4 – Solco Nannocol firmy Sorin Radiofarmacji S.r.l. Salurgia, Włochy oraz (preparat Nanocoll, GE Healthcare, UK). Radiofarmaceutyki były przygotowywane w Pracowni Izotopowej Zakładu Medycyny Nuklearnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu (kierownik dr hab. n. med. Witold Cholewiński), zgodnie z zaleceniami producenta. Radioizotop metastabilnego technetu ^{99m}Tc uzyskiwano z generatorów molibdenianowo – technetowych (GE Healthcare oraz Polatom) zgodnie z zasadami elucji generatora zalecanymi przez producenta. Eluat technetu ^{99m}Tc stosowano do syntezy znaczników w okresie 1-3 godziny po elucji.

Rycina 1. Podanie radiokoloidu śródskórnym nad guzem



Kolejnym znacznikiem stosowanym przy lokalizacji węzła wartowiczego był błękit metylenowy – PatentBlau V® firmy Guerbet 25 mg/ml.

Rycina 2. Podanie znacznika – PatentBlau V® firmy Guerbet 25 mg/ml, wokół blizny po usunięciu ogniska pierwotnym czerniaka.



5.3 Opracowanie materiału badawczego.

Biopsja węzła wartowniczego u chorych na raka gruczołu piersiowego była przeprowadzana według następującego schematu. W dniu przed operacją podawano 0,5 – 0,7 ml radiokoloidu, śródskórnym w okolicę nad guzem. Dokonywano tego z 1 wkłucia w okolicę nad guzem. Procedurę wykonywał chirurg, w pracowni zakładu medycyny nuklearnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu kierowanej przez dr hab. n. med. Witolda Cholewińskiego. Następnie w odstępie minimum 2 godzin przeprowadzono limfoscyntyografię statyczną planarną przy pomocy gamma kamery Helix SPX firmy Elscint z kolimatorem HPC 45. Każde badanie było dokumentowane i przechowywane w postaci kliszy fotograficznej z uwidocznionym węzłem lub węzłami wartowniczymi. Badanie było przeprowadzane przez pracowników zakładu medycyny nuklearnej.

Na stole operacyjnym po znieczuleniu chorej, 10 minut przed rozpoczęciem operacji podawano śródskórnym nad guzem dwa mililitry znacznika – błękitu metylenowego i wykonywano masaż miejsca podania przez 2 minuty. Chirurg lokalizował miejsce o największej aktywności promieniowania, sprawdzając śródoperacyjną sondą scyntylicyjną okolice regionalnego spływu chłonnego. Używano do tego celu sondy Neoprobe Corporation, Dublin – Irlandia.

Rycina 3. Wypreparowanie węzła wartowniczego.



Operacja polegała na przecięciu skóry i tkanki podskórnej w miejscu wyznaczonym za pomocą sondy scyntylicyjnej. Delikatnym preparowaniem tkanek i częstym korzystaniem z sondy scyntylicyjnej uwidoczniano przebieg drogi chłonnej, która dzięki obecności PattenBlau makroskopowo jawiła się jako niebieska nić. Wypreparowywano węzeł lub węzły wartownicze, przenoszono poza obszar operacji i badano ex vivo promieniowanie emitowane przez pobrane jeden lub kilka węzłów. Ponownie sprawdzano sondą scyntylicyjną okolicę operowaną i mierzono aktywność tła. Następnie badano okolicę operowaną palpacyjnie celem wykluczenia obecności atypowych węzłów chłonnych. W razie stwierdzenia takich węzłów, również one były pobierane i przesyłane do pracowni histopatologii celem badania śródoperacyjnego.

Rycina 4. Detekcja węzła wartowniczego przez powłoki przy użyciu sondy scyntylicyjnej .



Rycina 5. Wypreparowanie węzła wartowiczego z jamy pachowej.



U chorych na czerniaka skóry w dniu przed operacją podawano koloid siarczkowy znaczonej radioaktywnym izotopem ^{99}Tc – 2 ml (1,2 mCi) w okolicę blizny po wyciętej zmianie z 4 wkłuć i po minimum 2 godzinach wykonywano limfoscintyografię statyczną planarną przy pomocy gamma kamery Helix SPX firmy Elscint z kolimatorem HPC 45. Każde badanie było dokumentowane i przechowywane w postaci kliszy fotograficznej z uwidocznionym węzłem lub węzłami wartowiczymi. Odległość podania nie była większa niż 5 mm od blizny. U chorych na CS stosowano również podanie błękitu metylenowego na 10 minut przed planowaną operacją w okolicę blizny (4 wkłucia śródskórnie) i masowano przez 2 minuty miejsce podania. W celu lokalizacji obszaru, w którym znajdował się regionalny spływ chłonny, badano wszystkie dostępne okolice kamerą scyntylacyjną. Operacja przebiegała analogicznie do opisanej w przypadku węzła wartowiczego u chorych na raka piersi.

Rycina 6. Gamma kamera służąca do śródoperacyjnej detekcji węzła wartowniczego.



5.4 Procedura analizy śródoperacyjnej histopatologicznej węzłów wartowniczych

Ocena śródoperacyjna polegała na przesłaniu pobranego węzła lub węzłów wartowniczków do Zakładu Patologii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu kierowanego poprzednio przez Prof. dr hab. n. med. Jana Bręborowicza, a aktualnie przez Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Marszałka. W tym zakładzie oceniano wstępnie liczbę węzłów chłonnych wartowniczych i ich wymiary. Następnie z należytą uwagą dokonywano przecięcia węzła wzdłuż długiej osi, z objęciem wnęki oraz zatok brzeżnych. Z jednej połowy wykonywano odcisk i barwiono hematoksyliną i eozyną. Z drugiej połowy ww wykonywano skrawki mrożone. Linia przecięcia była prostopadła do płaszczyzny podłużnego przecięcia węzła. Z pierwszego skrawka wykonywano preparat barwiony hematoksyliną i eozyną z drugiego skrawka preparat barwiony tioniną.

Rycina 7. Pobrany węzeł chłonny wartowniczy.



Ocena śródoperacyjna była przekazywana do chirurga operującego z jednoznacznie brzmiącym wynikiem, że przerzuty są obecne lub ich brak w węźle wartowniczym.

W dalszym etapie preparaty były przekazywane do ostatecznego badania histopatologicznego. Preparaty utrwalano w 10% roztworze formaliny przez 24 godziny i zalewano w bloczki parafinowe. Wykonywano 3 skrawki i barwiono H+E.

W przypadku ujemnych wyników w ww uzyskanych od chorych na czerniaka wykonywano dodatkowo badania immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał przeciwko Melan A, HMB 45 i S 100.

6. Analiza statystyczna badanego materiału

Analizie poddano po jednej grupie chorych na raka piersi i na czerniaka skóry. Brak dodatkowych grup chorych mogących być zestawionych, uniemożliwia przeprowadzenie analizy statystycznej porównawczej.

Wyznaczenie czułości, swoistości, dodatniej i ujemnej wartości predykcyjnej wykonano przy użyciu pakietu statystycznego Graphpad InStant 3.06. Do prezentacji danych w tabelach wykorzystano pakiet Microsoft Office – Excel.

7. Wyniki

Grupa badanych liczyła 137 osób chorujących na raka gruczołu piersiowego i 98 na czerniaka skóry. Wszyscy chorzy przed operacją mieli potwierdzone histopatologicznie rozpoznanie jednej z tych chorób. Lokalizacja węzłów wartowników odbywała się metodą potrójną, z użyciem barwnika błękitu metylenowego i radioizotopu nannocolu. Znaczniki podawano u chorych na raka gruczołu piersiowego śródskórnym nad guzem, a u chorych na czerniaka skóry śródskórnym wokół blizny po biopsji wycinającej. W analizowanej grupie chorych węzły wartownicze były wykryte u 100% chorych.

W grupie chorych na raka gruczołu piersiowego limfoscintygrafia przedoperacyjna wykazała węzły wartownicze w jednym z dołów pachowych w 100%. Chore, u których nie wykazano w badaniu scyntygraficznym przedoperacyjnym węzła wartowniczego zostały wykluczone z zanalizowanej w tej pracy grupy. Spływy chłonne w przedstawionym materiale w 100% dążyły do jednej okolicy limfatycznej.

Łącznie u wszystkich chorych na raka gruczołu piersiowego znaleziono w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym 249 węzłów chłonnych wartowniczych. Najmniejsza liczba węzłów to 1, największa to 6. Wartość średnia wyniosła 1,82. Mediana wyniosła 2. Odchylenie standardowe wyniosło 0,93.

Poniżej przedstawiono obliczenia statystyczne:

Tabela 9. Podział chorych na rpg w zależności od liczby zidentyfikowanych ww w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym.

Liczba odnalezionych ww w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym x_i	Liczba chorych n_i
$1=x_1$	$62=n_1$
$2=x_2$	$46=n_2$

$3=x_3$	$24=n_3$
$4=x_4$	$3=n_4$
$5=x_5$	$1=n_5$
$6=x_6$	$1=n_6$

Liczba skumulowana chorych na rgp = 137

Obliczenie mediany na podstawie liczby skumulowanej chorych na rgp

$$137:2 = 69$$

$$n_1+n_2 \geq 69$$

$$\text{Mediana} = 2$$

Średnia wartość liczby węzłów chłonnych wartowniczych odnalezionych w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym u chorych na rgp wyliczona ze wzoru:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum i x_i \times n_i = \frac{1}{n} (x_1 \times n_1 + x_2 \times n_2 + x_3 \times n_3 + x_4 \times n_4 + x_5 \times n_5 + x_6 \times n_6)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{137} (1 \times 62 + 2 \times 46 + 3 \times 24 + 4 \times 3 + 5 \times 1 + 6 \times 1)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{137} (62 + 92 + 72 + 12 + 5 + 6)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{137} 249$$

$$\bar{x} = 1,82$$

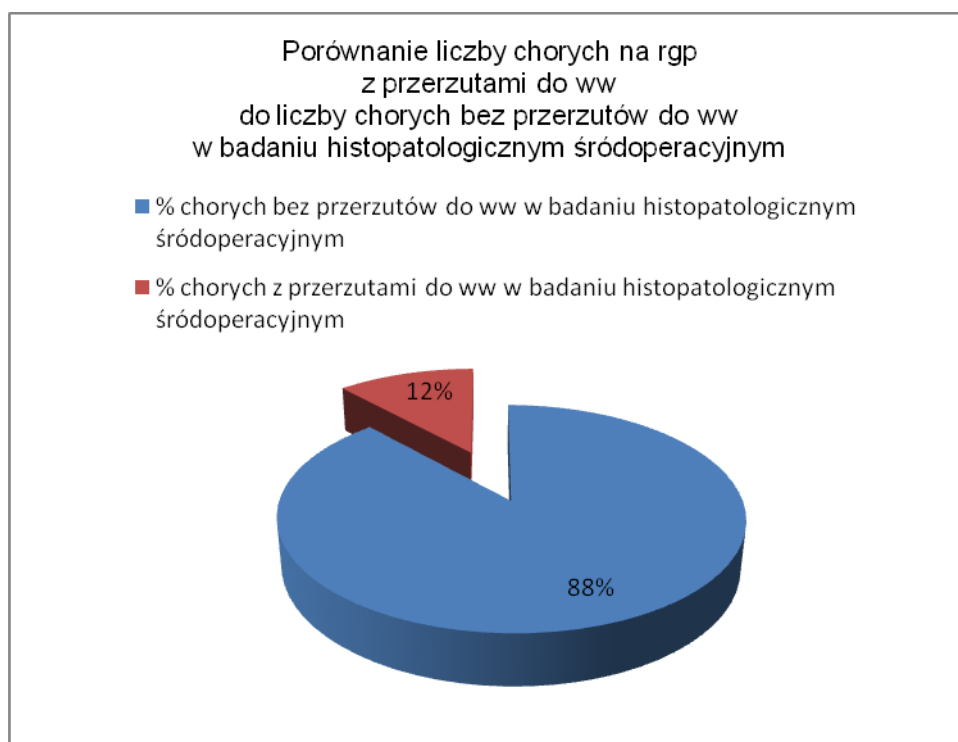
Odchylenie standardowe liczby węzłów chłonnych odnalezionych w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym u chorych na rgp wyliczona ze wzoru:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n} [(x_1 - \bar{x})^2 \times n_1 + (x_2 - \bar{x})^2 \times n_2 + (x_3 - \bar{x})^2 \times n_3 + (x_4 - \bar{x})^2 \times n_4 + (x_5 - \bar{x})^2 \times n_5 + (x_6 - \bar{x})^2 \times n_6]}$$

$$\begin{aligned}
s &= \sqrt{\frac{1}{137} [(1 - 1,82)^2 \times 62 + (2 - 1,82)^2 \times 46 + (3 - 1,82)^2 \times 24 + (4 - 1,82)^2 \times 3 + (5 - 1,82)^2 \times 1 + (6 - 1,82)^2 \times 1]} \\
s &= \sqrt{\frac{1}{137} [(-0,82)^2 \times 62 + (0,18)^2 \times 46 + (1,18)^2 \times 24 + (2,18)^2 \times 3 + (3,18)^2 \times 1 + (4,18)^2 \times 1]} \\
s &= \sqrt{\frac{1}{137} [0,6724 \times 62 + 0,0324 \times 46 + 1,3924 \times 24 + 4,7524 \times 3 + 10,1124 \times 1 + 17,4724 \times 1]} \\
s &= \sqrt{\frac{1}{137} [41,6888 + 1,4904 + 33,4176 + 14,2572 + 10,1124 + 17,4724]} \\
s &= \sqrt{\frac{1}{137} 118,4388} \\
s &= \sqrt{0,8645} \\
s &= 0,93
\end{aligned}$$

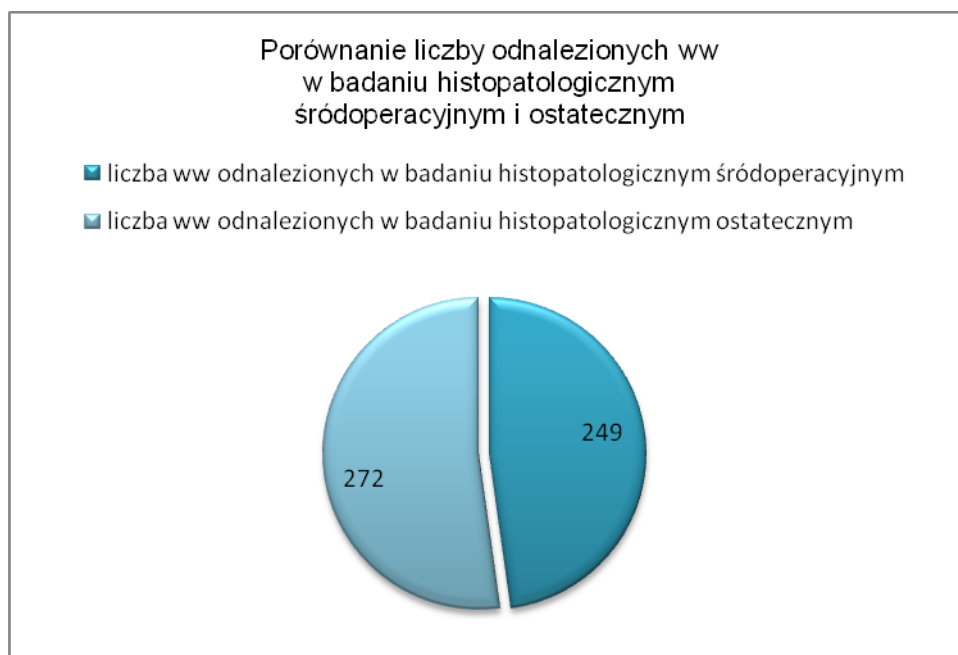
Każdy pobrany węzeł wartowniczy poddano badaniu śródoperacyjnemu. U 16 chorych rozpoznano w tym badaniu przerzuty do węzłów chłonnych wartowniczych. Łączna liczba odnalezionych przerzutowych węzłów chłonnych wartowniczych w badaniu śródoperacyjnym histopatologicznym wyniosła 20.[

Wykres 6. Porównanie liczby chorych na rgp z przerzutami do ww do liczby chorych bez przerzutów do ww w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym.



W badaniu końcowym preparatów przekazanych do badania śródoperacyjnego łącznie znaleziono u wszystkich chorych 272 węzły chłonne wartownicze. Różnica pomiędzy ilością węzłów wartowniczych odnalezionych i zbadanych w trakcie analizy histopatologicznej śródoperacyjnej i ostatecznej wyniosła 23 u 12 chorych.

Wykres 7. Porównanie liczby odnalezionych ww u chorych na rgp w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym i ostatecznym



Łącznie u wszystkich chorych na raka gruczołu piersiowego znaleziono w badaniu histopatologicznym ostatecznym 272 węzły chłonne wartownicze. Najmniejsza liczba węzłów to 1, największa to 7. Wartość średnia wyniosła 1,98. Mediana wyniosła 2. Odchylenie standardowe wyniosło 1,10. Poniżej przedstawiono obliczenia statystyczne:

Tabela 10. Podział grupy chorych na rgp w zależności od liczby zidentyfikowanych ww w badaniu histopatologicznym ostatecznym.

Liczba odnalezionych ww w badaniu histopatologicznym ostatecznym x_i	Liczba chorych n_i
$1=x_1$	$54=n_1$
$2=x_2$	$49=n_2$
$3=x_3$	$24=n_3$

$4=x_4$	$5=n_4$
$5=x_5$	$3=n_5$
$6=x_6$	$1=n_6$
$7=x_7$	$1=n_7$

Liczba skumulowana chorych na rgp = 137

Obliczenie mediany na podstawie liczba skumulowanej chorych na rgp

$$137:2 = 69$$

$$n_1+n_2 \geq 69$$

$$\text{Mediana} = 2$$

Średnia wartość liczby węzłów chłonnych wartowniczych odnalezionych w badaniu histopatologicznym ostatecznym u chorych na rgp wyliczona ze wzoru:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum i x_i \times n_i = \frac{1}{n} (x_1 \times n_1 + x_2 \times n_2 + x_3 \times n_3 + x_4 \times n_4 + x_5 \times n_5 + x_6 \times n_6 + x_7 \times n_7)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{137} (1 \times 54 + 2 \times 49 + 3 \times 24 + 4 \times 5 + 5 \times 3 + 6 \times 1 + 7 \times 1)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{137} (54 + 98 + 72 + 20 + 15 + 6 + 7)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{137} 272$$

$$\bar{x} = 1,98$$

Odchylenie standardowe liczby węzłów chłonnych wartowniczych odnalezionych w badaniu histopatologicznym ostatecznym u chorych na rgp wyliczona ze wzoru:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n} [(x_1 - \bar{x})^2 \times n_1 + (x_2 - \bar{x})^2 \times n_2 + (x_3 - \bar{x})^2 \times n_3 + (x_4 - \bar{x})^2 \times n_4 + (x_5 - \bar{x})^2 \times n_5 + (x_6 - \bar{x})^2 \times n_6 + (x_7 - \bar{x})^2 \times n_7]}$$

$$\begin{aligned}
s &= \sqrt{\frac{1}{137} [(1-1,98)^2 \times 54 + (2-1,98)^2 \times 49 + (3-1,98)^2 \times 24 + (4-1,98)^2 \times 5 + (5-1,98)^2 \times 3 + (6-1,98)^2 \times 1 + (7-1,98)^2 \times 1]} \\
s &= \sqrt{\frac{1}{137} [(-0,98)^2 \times 54 + (-0,02)^2 \times 49 + (1,02)^2 \times 24 + (2,02)^2 \times 5 + (3,02)^2 \times 3 + (4,02)^2 \times 1 + (5,02)^2 \times 1]} \\
s &= \sqrt{\frac{1}{137} [0,9604 \times 54 + 0,0004 \times 49 + 1,0404 \times 24 + 4,0804 \times 5 + 9,1204 \times 3 + 16,1604 \times 1 + 25,3009 \times 1]} \\
s &= \sqrt{\frac{1}{137} [51,8616 + 0,0196 + 24,9696 + 20,402 + 27,3612 + 16,1604 + 25,3009]} \\
s &= \sqrt{\frac{1}{137} 166,0753} \\
s &= \sqrt{1,212} \\
s &= 1,10
\end{aligned}$$

Powodem wystąpienia różnicy pomiędzy ilością ww odnalezionych w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym i ostatecznym był niewielki rozmiar pominiętych ww oraz znaczne otluszczenie pobranych z pachy tkanek. W pominiętych węzłach nie odnaleziono w żadnym przypadku komórek przerzutowych, w związku z tym nie zmieniło to decyzji terapeutycznej. Badanie histopatologiczne ostateczne każdego węzła wartowniczego z przerzutem, potwierdziło wyniki badania śródoperacyjnego w 100%. U wszystkich chorych, u których stwierdzono śródoperacyjnie przerzut wykonano w trakcie tej samej operacji usunięcie węzłów chłonnych pachowych.

W badaniu histopatologicznym ostatecznym odnaleziono 272 węzły wartownicze, z czego 27 węzły zawierały przerzuty raka gruczołu piersiowego. Różnica w liczbie odnalezionych przerzutowych węzłów chłonnych wartowniczych stwierdzonych w badaniu śródoperacyjnym i ostatecznym w grupie chorych na rgp wyniosła 7.

Tabela 11. Liczba ww z przerzutami odnalezionych w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym i ostatecznym w grupie chorych na rgp.

Liczba ww odnalezionych w badaniu histopatologicznym ostatecznym u chorych na raka gruczołu piersiowego	272
Liczba ww przerzutowych stwierdzonych w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym	20
Liczba ww przerzutowych stwierdzonych w badaniu histopatologicznym ostatecznym	27

Z pośród 137 chorych na raka gruczołu piersiowego w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym stwierdzono przerzuty do ww 16 chorych, a w badaniu histopatologicznym ostatecznym u 21 chorych. Oznacza to, że nie było wyników fałszywie dodatnich w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym.

Tabela 12. Liczba chorych na rpg, u których stwierdzono przerzuty do ww w badaniu śródoperacyjnym i ostatecznym.

Liczba wszystkich chorych na raka gruczołu piersiowego w badanej grupie	137
Liczba chorych, u których stwierdzono przerzuty do ww w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym	16
Liczba chorych, u których stwierdzono przerzuty do ww w badaniu histopatologicznym ostatecznym	21

Wszystkie chore z wykrytymi przerzutami do ww stwierdzonymi w badaniu histopatologicznym ostatecznym zostały poddane powtórnej operacji, w trakcie której wykonano limfadenektomię pachową.

Czułość metody śródoperacyjnej oceny ww u chorych na raka gruczołu piersiowego w analizowanym materiale wynosi 87 %, a swoistość 100 %. Dodatnia wartość predykcyjna to 100 %, a ujemna wartość predykcyjna to 99%, iloraz wiarygodności wyniku ujemnego wynosi 0,13.

Poniżej przedstawiono obliczenia statystyczne:

		Wynik histopatologii ostatecznej		Σ
		+	–	
Wynik histopat. śródooperacyjnej	+	A	B	$A + B = E$
	–	C	D	$C + D = F$
Σ		$A + C = H$	$B + D = G$	$A+B+C+D = N$

Wówczas :

$$\text{czułość (CZ)} : CZ = \frac{A}{H} ,$$

$$\text{swoistość (SW)} : SW = \frac{D}{G} ,$$

$$\text{wartość predykcyjna dodatnia (PPV)} : PPV = \frac{A}{E} ,$$

$$\text{wartość predykcyjna ujemna (NPV)} : NPV = \frac{D}{F} ,$$

$$\text{iloraz wiarygodności wyniku dodatniego (LR+)} : LR+ = \frac{CZ}{1-SW} ,$$

$$\text{iloraz wiarygodności wyniku ujemnego (LR-)} : LR- = \frac{1-CZ}{SW} ,$$

		Wynik histopatologii ostatecznej		Σ
		+	–	
Wynik histopat. śródooperacyjnej	+	47	0	47
	–	7	467	474
Σ		54	467	521

Wówczas :

czułość (CZ) : $CZ = \frac{47}{54} = 0,87$

swoistość (SW) : $SW = \frac{467}{467} = 1$

wartość predykcyjna dodatnia (PPV) : $PPV = \frac{47}{47} = 1$

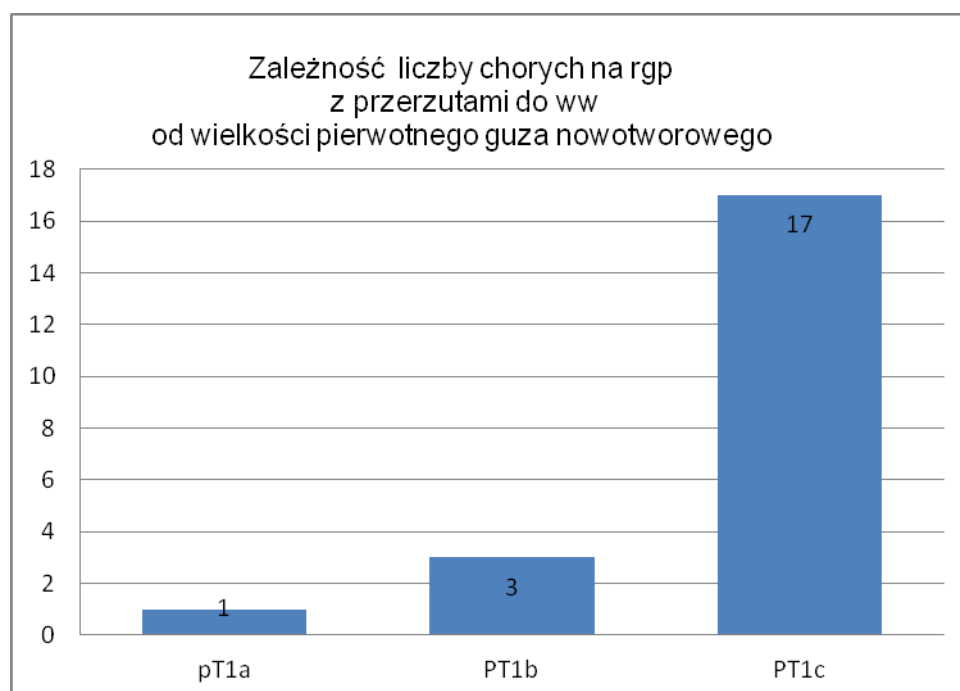
wartość predykcyjna ujemna (NPV) : $NPV = \frac{467}{474} = 0,99$

iloraz wiarygodności wyniku dodatniego (LR+) : $LR+ = \frac{0,87}{0}$,

iloraz wiarygodności wyniku ujemnego (LR-) : $LR- = \frac{1-0,87}{1} = 0,13$

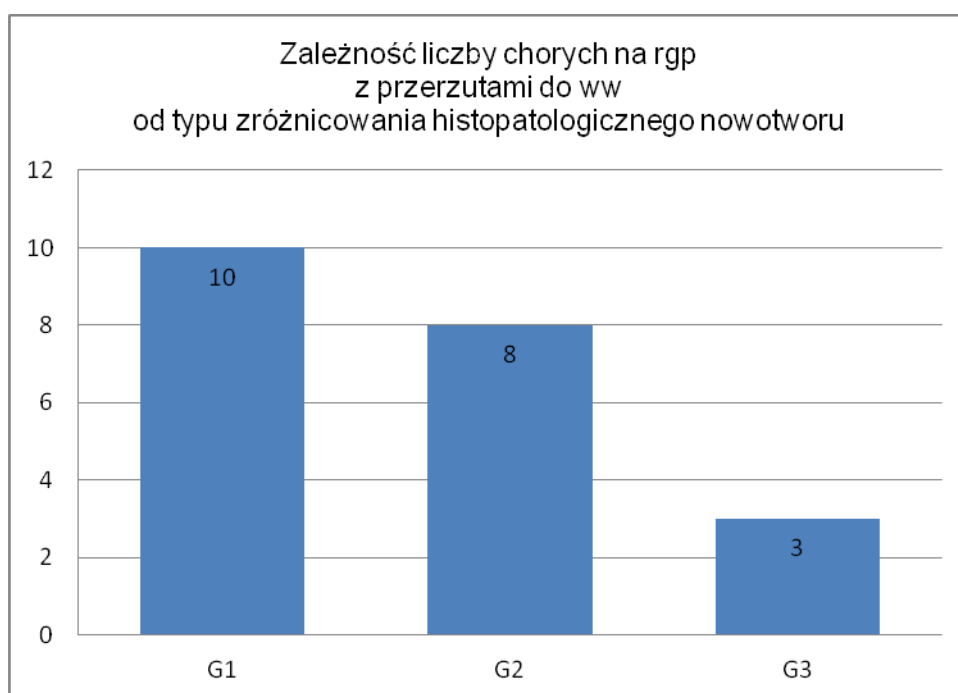
U 28 chorych w analizowanej grupie na raka gruczołu piersiowego w fazie in situ nie wykazano przerzutów do węzłów chłonnych wartowniczych. Zależność od wielkości guza pT1a- 1 chora, pT1b - 3 chore, pT1c- 17 chorych.

Wykres 8. Zależność liczby chorych na rpg z przerzutami do ww od wielkości guza pierwotnego.



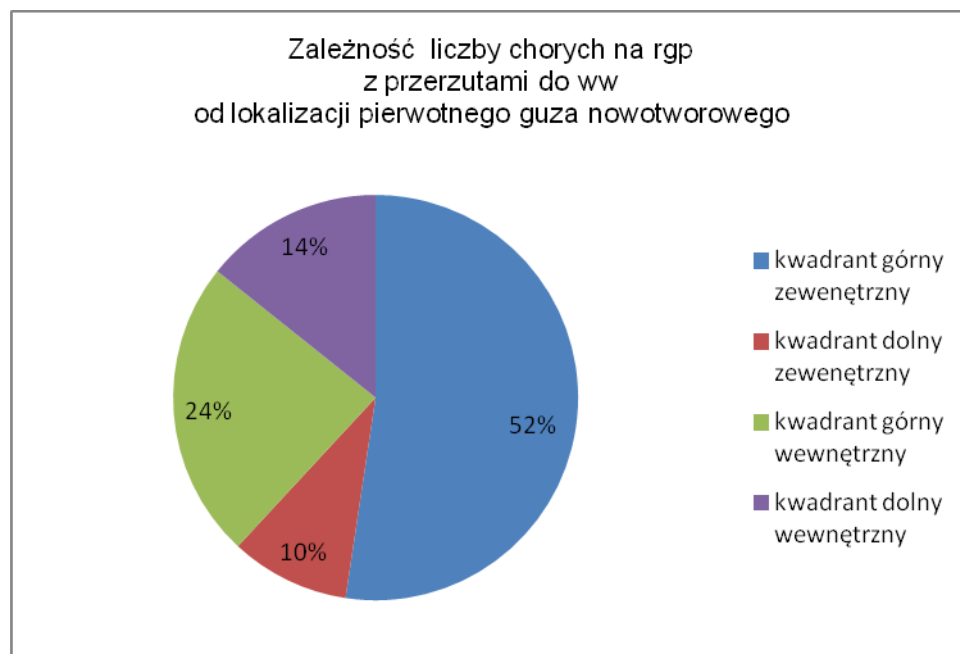
Zależność między typem zróżnicowania histopatologicznego, a przerzutami do ww miała się następująco: G1- 10 chorych, G2- 8 chorych, G3 – 3 chore.

Wykres 9. Zależność liczby chorych na rgp z przerzutami do ww od typu zróżnicowania histopatologicznego.



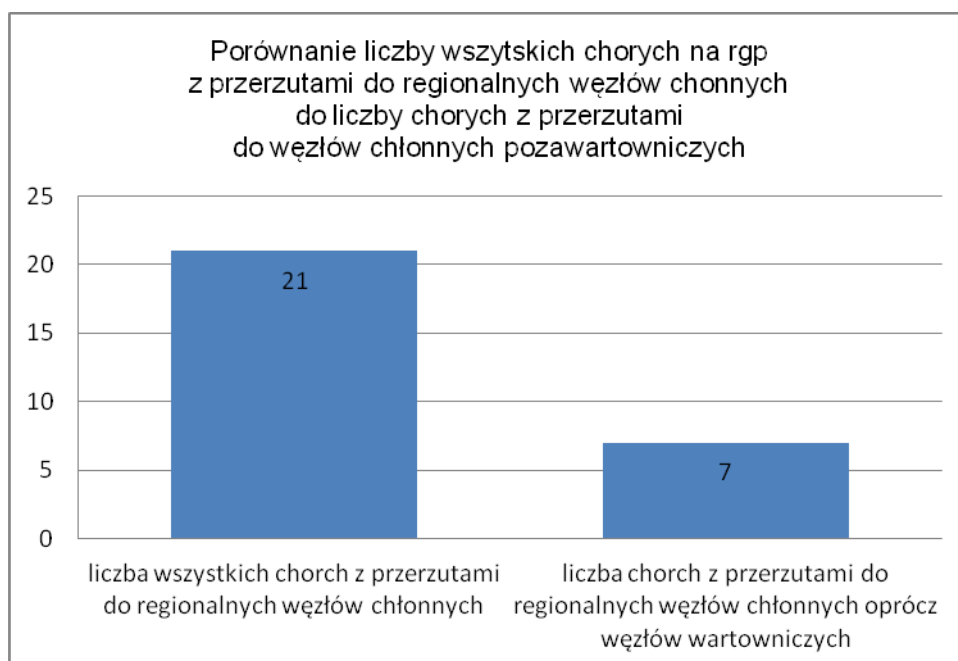
Zależność lokalizacji rgp i przerzutami do ww miała się następująco: kwadrant górny zewnętrzny 11 chorych , kwadrant górny wewnętrzny 5 chorych, kwadrant dolny zewnętrzny 2 chore, kwadrant dolny wewnętrzny 3 chore.

Wykres 10. Zależność liczby chorych na rgp z przerzutami do ww od lokalizacji pierwotnego ogniska nowotworowego.



U 21 chorych poddanych limfadenektomii regionalnej, u których stwierdzono przerzuty do ww, odnaleziono w pozawartowniczych węzłach chłonnych pachowych w badaniu histopatologicznym ostatecznym przerzuty rgp u 7 chorych.

Wykres 11. Porównanie liczby wszystkich chorych na rgp z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych do liczby chorych z przerzutami do węzłów chłonnych pozawartowniczych.



U 3 chorych stwierdzono w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym mikroprzerzut raka gruczołu piersiowego, natomiast w badaniu końcowym ww potwierdzono obecność tych mikroprzerzutów i dodatkowo wykryto mikroprzerzut u kolejnej chorej. U wszystkich tych chorych wykonano limfadenektomię, ale w żadnym przypadku nie stwierdzono obecności przerzutowych komórek raka gruczołu piersiowego w pozostałych węzłach chłonnych.

W grupie chorych na czerniaka skóry limfoscyntygrafia przedoperacyjna wykazała węzły wartownicze w jednej okolicy spływu chłonki w 95,9 %, w dwóch okolicach spływu chłonki 4,1%. Dwie okolice dotyczyły chorych, u których cs był zlokalizowany na grzbiecie. U 2 chorych spływ chłonki podążał do obu okolic pachowych, a kolejnych 2 do jednej pachy i jednej pachwiny.

Łącznie u wszystkich 98 chorych na czerniaka skóry znaleziono w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym 172 węzły chłonne wartownicze. Najmniejsza liczba węzłów to 1, największa to 5. Wartość średnia wyniosła 1,76. Mediana wyniosła 2. Odchylenie standardowe wyniosło 0,85.

Poniżej przedstawiono obliczenia statystyczne:

Tabela 13. Podział grupy chorych na cs w zależności od liczby zidentyfikowanych ww w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym.

Liczba odnalezionych ww w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym x_i	Liczba chorych n_i
$1=x_1$	$44=n_1$
$2=x_2$	$39=n_2$
$3=x_3$	$11=n_3$
$4=x_4$	$3=n_4$
$5=x_5$	$1=n_5$

Liczba skumulowana chorych na cs = 98

Obliczenie mediany na podstawie liczba skumulowanej chorych na cs

$$98:2 = 49$$

$$n_1+n_2 \geq 49$$

$$\text{Mediana} = 2$$

Średnia wartość liczby węzłów chłonnych wartowniczych odnalezionych w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym u chorych na cs wyliczona ze wzoru:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum i x_i \times n_i = \frac{1}{n} (x_1 \times n_1 + x_2 \times n_2 + x_3 \times n_3 + x_4 \times n_4 + x_5 \times n_5)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{98} (1 \times 44 + 2 \times 39 + 3 \times 11 + 4 \times 3 + 5 \times 1)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{98} (44 + 78 + 33 + 12 + 5)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{98} 172$$

$$\bar{x} = 1,76$$

Odchylenie standardowe liczby węzłów chłonnych wartowniczych odnalezionych w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym u chorych na cs wyliczona ze wzoru:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n} [(x_1 - \bar{x})^2 \times n_1 + (x_2 - \bar{x})^2 \times n_2 + (x_3 - \bar{x})^2 \times n_3 + (x_4 - \bar{x})^2 \times n_4 + (x_5 - \bar{x})^2 \times n_5]}$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{98} [(1 - 1,76)^2 \times 44 + (2 - 1,76)^2 \times 39 + (3 - 1,76)^2 \times 11 + (4 - 1,76)^2 \times 3 + (5 - 1,76)^2 \times 1]}$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{98} [(-0,76)^2 \times 44 + (0,24)^2 \times 39 + (1,24)^2 \times 11 + (2,24)^2 \times 3 + (3,24)^2 \times 1]}$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{98} [0,5776 \times 44 + 0,0576 \times 39 + 1,5376 \times 11 + 5,0176 \times 3 + 10,4976 \times 1]}$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{98} [25,4144 + 2,2464 + 16,9136 + 15,0528 + 10,4976]}$$

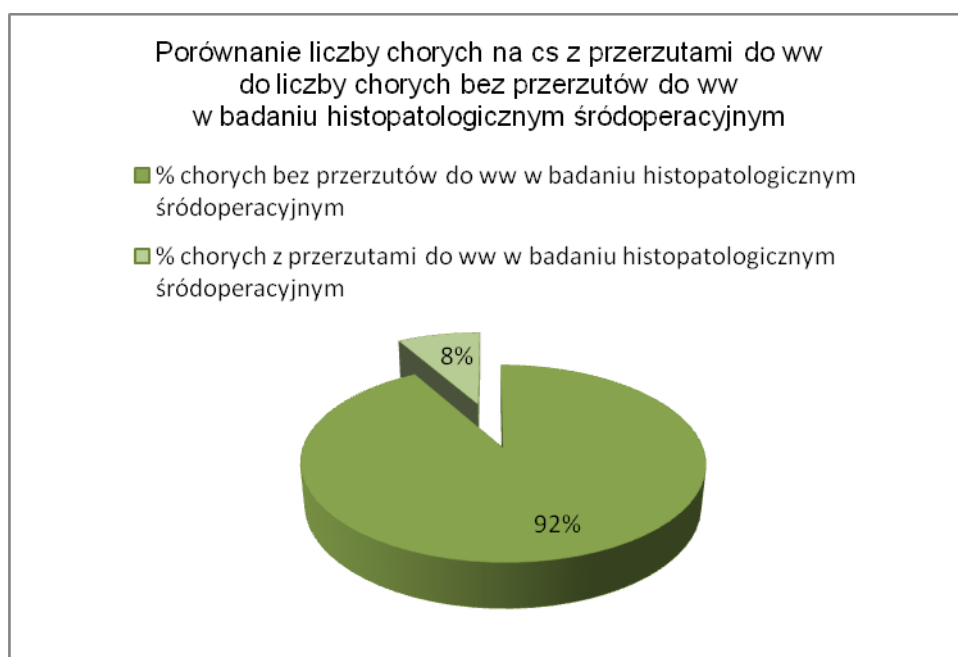
$$s = \sqrt{\frac{1}{98} 70,1248}$$

$$s = \sqrt{0,7155}$$

$$s = 0,85$$

Każdy pobrany węzeł wartowniczy poddano badaniu śródoperacyjnemu. U 8 chorych rozpoznano w tym badaniu przerzuty. Łączna ilość odnalezionych przerzutowych węzłów chłonnych wartowniczych w badaniu śródoperacyjnym histopatologicznym wyniosła 10.

Wykres 12. Porównanie liczby chorych na cs z przerzutami do ww do liczby chorych bez przerzutów do ww w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym



W badaniu histopatologicznym ostatecznym łącznie znaleziono u wszystkich chorych na cs 177 ww. Różnica pomiędzy ilością węzłów wartowniczych odnalezionych i zbadanych w trakcie analizy histopatologicznej śródoperacyjnej i ostatecznej wyniosła 5 u 3 chorych.

Wykres 13. Porównanie liczby odnalezionych ww u chorych na cs w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym i ostatecznym



Łącznie u wszystkich chorych na czerniaka skóry znaleziono w badaniu histopatologicznym ostatecznym 177 węzły chłonne wartownicze. Najmniejsza liczba węzłów to 1, największa to 5. Wartość średnia wyniosła 1,81. Mediana wyniosła 2. Odchylenie standardowe wyniosło 0,88. Poniżej przedstawiono obliczenia statystyczne:

Tabela 14. Podział grupy chorych na cs w zależności od liczby zidentyfikowanych ww w badaniu histopatologicznym ostatecznym

Liczba odnalezionych ww w badaniu histopatologicznym ostatecznym x_i	Liczba chorych n_i
$1=x_1$	$42=n_1$
$2=x_2$	$39=n_2$
$3=x_3$	$12=n_3$
$4=x_4$	$4=n_4$
$5=x_5$	$1=n_5$

Liczba skumulowana chorych na cs = 98

Obliczenie mediany na podstawie liczby skumulowanej chorych na cs

$$98:2 = 49$$

$$n_1+n_2 \geq 49$$

$$\text{Mediana} = 2$$

Średnia wartość liczby węzłów chłonnych wartowniczych odnalezionych w badaniu histopatologicznym ostatecznym u chorych na cs wyliczona ze wzoru:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum i x_i \times n_i = \frac{1}{n} (x_1 \times n_1 + x_2 \times n_2 + x_3 \times n_3 + x_4 \times n_4 + x_5 \times n_5)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{98} (1 \times 42 + 2 \times 39 + 3 \times 12 + 4 \times 4 + 5 \times 1)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{98} (42 + 78 + 36 + 16 + 5)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{98} 177$$

$$\bar{x} = 1,81$$

Odchylenie standardowe liczby węzłów chłonnych wartowniczych odnalezionych w badaniu histopatologicznym ostatecznym u chorych na cs wyliczona ze wzoru:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n} [(x_1 - \bar{x})^2 \times n_1 + (x_2 - \bar{x})^2 \times n_2 + (x_3 - \bar{x})^2 \times n_3 + (x_4 - \bar{x})^2 \times n_4 + (x_5 - \bar{x})^2 \times n_5]}$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{98} [(1 - 1,81)^2 \times 42 + (2 - 1,81)^2 \times 39 + (3 - 1,81)^2 \times 12 + (4 - 1,81)^2 \times 4 + (5 - 1,81)^2 \times 1]}$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{98} [(-0,81)^2 \times 42 + (0,19)^2 \times 39 + (1,19)^2 \times 12 + (2,19)^2 \times 4 + (3,19)^2 \times 1]}$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{98} [0,6561 \times 42 + 0,0361 \times 39 + 1,4161 \times 12 + 4,7961 \times 4 + 10,1761 \times 1]}$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{98} [27,5562 + 1,4079 + 16,9932 + 19,1844 + 10,1761]}$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{98} 75,3178}$$

$$s = \sqrt{0,7685}$$

$$s = 0,88$$

Różnica w liczbie odnalezionych ww w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym i ostatecznym była spowodowana ich niewielkim rozmiarem oraz znacznym otłuszczeniem pobranych tkanek.

U jednej chorej w dodatkowo odnalezionym węźle chłonnym wykryto mikroprzerzut. Chora z powodu trudności w poruszaniu się po endoprotezoplastyce stawu biodrowego nie zgodziła się na limfadenektomię pachwinową. U dwóch pozostałych osób w przeoczonych węzłach chłonnych nie odnaleziono komórek przerzutowych czerniaka, w związku z tym nie zmieniło to decyzji terapeutycznej.

W przypadku obecności przerzutu w ww badanie histopatologiczne końcowe węzła wartowniczego potwierdziło wyniki badania śródoperacyjnego w 100%. U wszystkich chorych, u których stwierdzono śródoperacyjnie przerzut wykonano w trakcie tej samej operacji usunięcie regionalnych węzłów chłonnych.

W badaniu histopatologicznym ostatecznym odnaleziono 177 węzły wartownicze, z czego 10 ww zawierało przerzuty czerniaka. Różnica w liczbie odnalezionych przerzutowych ww stwierdzonych w badaniu śródoperacyjnym i ostatecznym w grupie chorych na cs wyniosła 16.

Tabela 15. Liczba ww z przerzutami odnalezionych w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym i ostatecznym w grupie chorych na cs.

Liczba ww odnalezionych w badaniu histopatologicznym ostatecznym u chorych na czerniaka skóry	177
Liczba ww przerzutowych stwierdzonych w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym	10
Liczba ww przerzutowych stwierdzonych w badaniu histopatologicznym ostatecznym	26

Z pośród 98 chorych na czerniaka skóry w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym stwierdzono przerzuty do ww 8 chorych, a w badaniu histopatologicznym ostatecznym u 22 chorych. Oznacza to, że nie było wyników fałszywie dodatnich w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym, a u 14 chorych wyniki były fałszywie ujemne.

Tabela 16. Liczba chorych na cs, u których stwierdzono przerzuty do ww w badaniu śródoperacyjnym i ostatecznym.

Liczba wszystkich chorych na czerniaka skóry	98
Liczba chorych, u których stwierdzono przerzuty do ww w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym	8
Liczba chorych, u których stwierdzono przerzuty do ww w badaniu histopatologicznym ostatecznym	22

Wszyscy chorzy z wykrytymi przerzutami do węzłów wartowniczych stwierdzonymi w badaniu histopatologicznym końcowym zostali poddani powtórnej operacji, w trakcie której wykonano regionalną limfadenektomię.

Czułość metody śródoperacyjnej oceny węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry w analizowanym materiale wynosi 36.4 %, a swoistość 100 %. Dodatnia wartość predykcyjna to 100 %, a ujemna wartość predykcyjna to 84%.

Czułość metody śródoperacyjnej oceny węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry w analizowanym materiale wynosi 87 %, a swoistość 100 %. Dodatnia wartość predykcyjna to 100 %, a ujemna wartość predykcyjna to 99%, iloraz wiarygodności wyniku ujemnego wynosi 0,13.

Poniżej przedstawiono obliczenia statystyczne:

		Wynik histopatologii ostatecznej		Σ
		+	–	
Wynik histopat. śródooperacyjnej	+	A	B	$A + B = E$
	–	C	D	$C + D = F$
Σ		$A + C = H$	$B + D = G$	$A+B+C+D = N$

Wówczas :

$$\text{czułość (CZ)} : CZ = \frac{A}{H} ,$$

$$\text{swoistość (SW)} : SW = \frac{D}{G} ,$$

$$\text{wartość predykcyjna dodatnia (PPV)} : PPV = \frac{A}{E} ,$$

$$\text{wartość predykcyjna ujemna (NPV)} : NPV = \frac{D}{F} ,$$

$$\text{iloraz wiarygodności wyniku dodatniego (LR+)} : LR+ = \frac{CZ}{1-SW} ,$$

$$\text{iloraz wiarygodności wyniku ujemnego (LR-)} : LR- = \frac{1-CZ}{SW} ,$$

		Wynik histopatologii ostatecznej		Σ
		+	–	
Wynik histopat. śródooperacyjnej	+	36	0	36
	–	16	333	349
Σ		52	333	385

Wówczas :

$$\text{czułość (CZ)} : CZ = \frac{36}{52} = 0,69$$

$$\text{swoistość (SW)} : SW = \frac{333}{333} = 1$$

$$\text{wartość predykcyjna dodatnia (PPV)} : PPV = \frac{36}{36} = 1$$

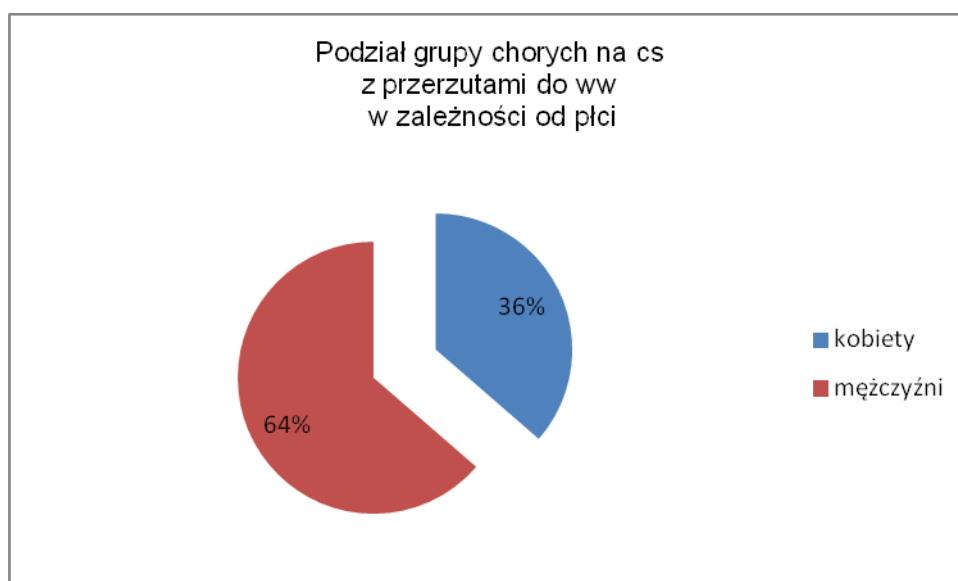
$$\text{wartość predykcyjna ujemna (NPV)} : NPV = \frac{333}{349} = 0,95$$

$$\text{iloraz wiarygodności wyniku dodatniego (LR+)} : LR+ = \frac{0,87}{0} ,$$

$$\text{iloraz wiarygodności wyniku ujemnego (LR-)} : LR- = \frac{1-0,69}{1} = 0,31$$

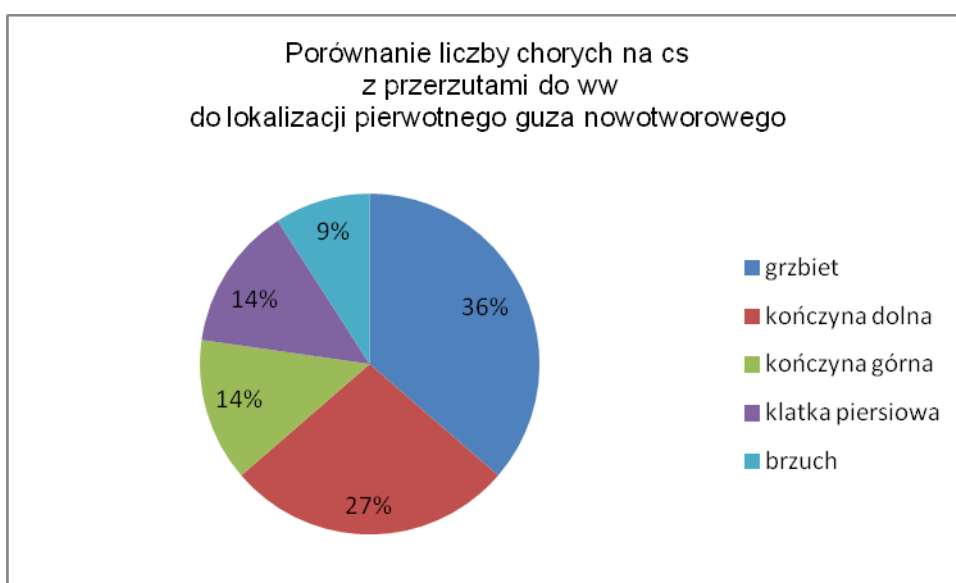
Analiza płci 22 chorych na czerniaka skóry, u których wykryto przerzuty do węzłów chłonnych wartowniczych, wykazała, że wystąpiły u 8 kobiet i 14 mężczyzn.

Wykres 14. Podział grupy chorych na cs z przerzutami do ww w zależności od płci.



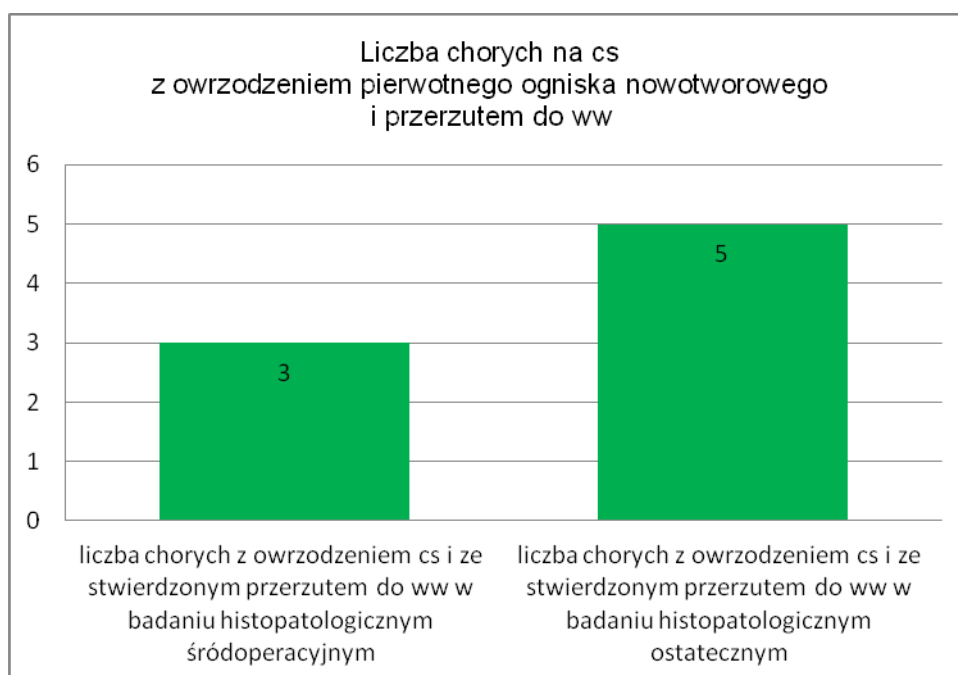
Lokalizacja ogniska pierwotnego czerniaka skóry u chorych z przerzutami do węzła wartowniczego przedstawiała się następująco: grzbiet – 8 chorych, kończyna dolna - 6 chorych, kończyna górna – 3 chorych, klatka piersiowa – 3 chorych, brzuch – 2 chorych.

Wykres 15. Zależność liczby chorych na cs z przerzutami do ww od lokalizacji pierwotnego ogniska nowotworowego.



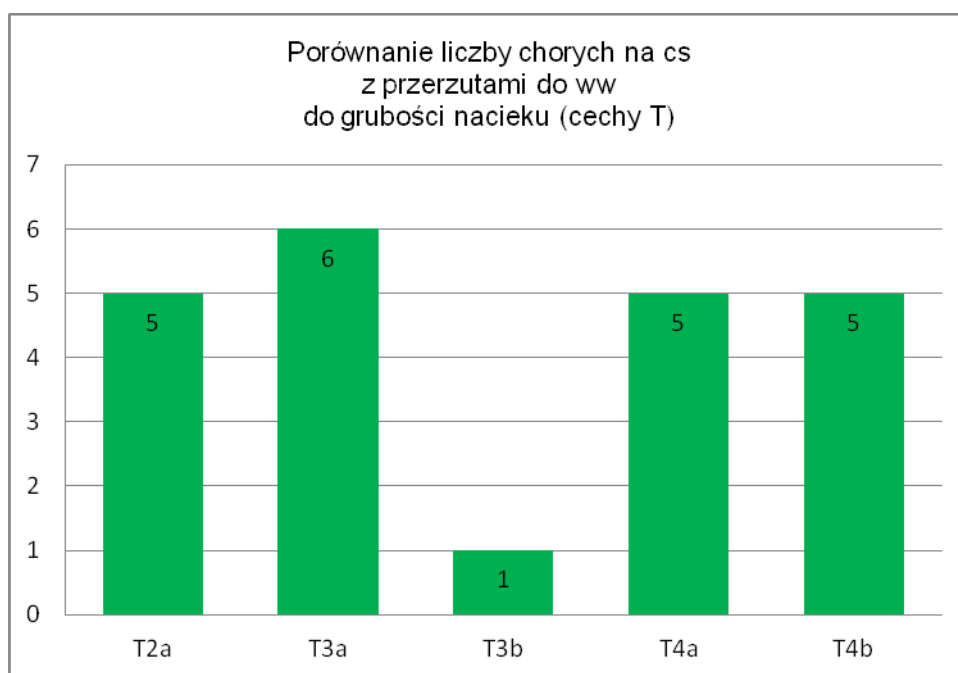
Owrzodzenie ogniska pierwotnego czerniaka wystąpiło u 23% (5 z 22) chorych z przerzutem do węzła wartowniczego. U trzech chorych z owrzodzeniem czerniaka stwierdzono śródoperacyjnie przerzuty do ww.

Wykres 16. Liczba chorych na cs z owrzodzeniem pierwotnego ogniska nowotworowego i przerzutem do ww



Zależność między cechą T, a przerzutami do węzłów wartowniczych przedstawiała się następująco: T2a - 5 chorych, T3a - 6 chorych, T3b – 1 chory, T4a – 5 chorych, T4b – 5 chorych.

Wykres 17. Porównanie liczby chorych na cs z przerzutami do ww do grubości nacieku pierwotnego guza nowotworowego (cecha T).

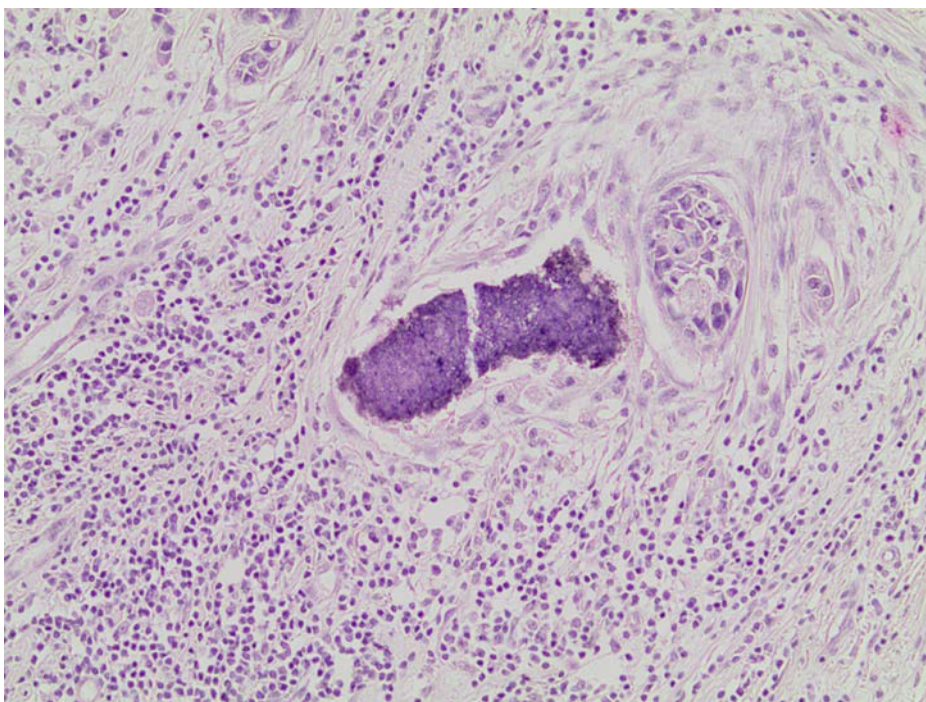


U chorych poddanych limfadenektomii regionalnej w zbadanych węzłach chłonnych stwierdzono przerzuty czerniaka u 5 chorych, co stanowi 22% chorych z zajętymi przerzutami węzłami wartowniczymi.

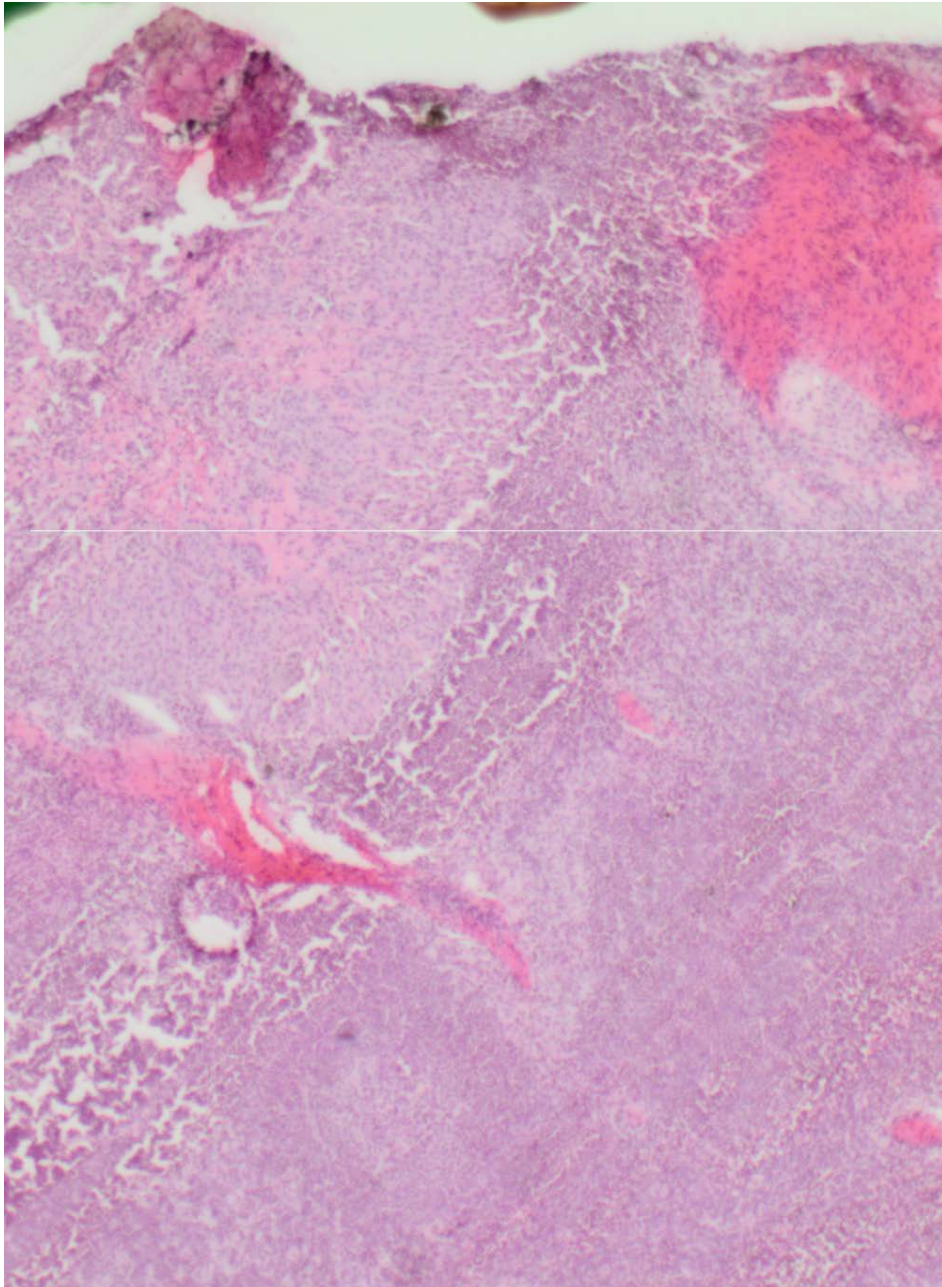
Wykres 18. Porównanie liczby wszystkich chorych na cs z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych do liczby chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych pozawartowniczych.



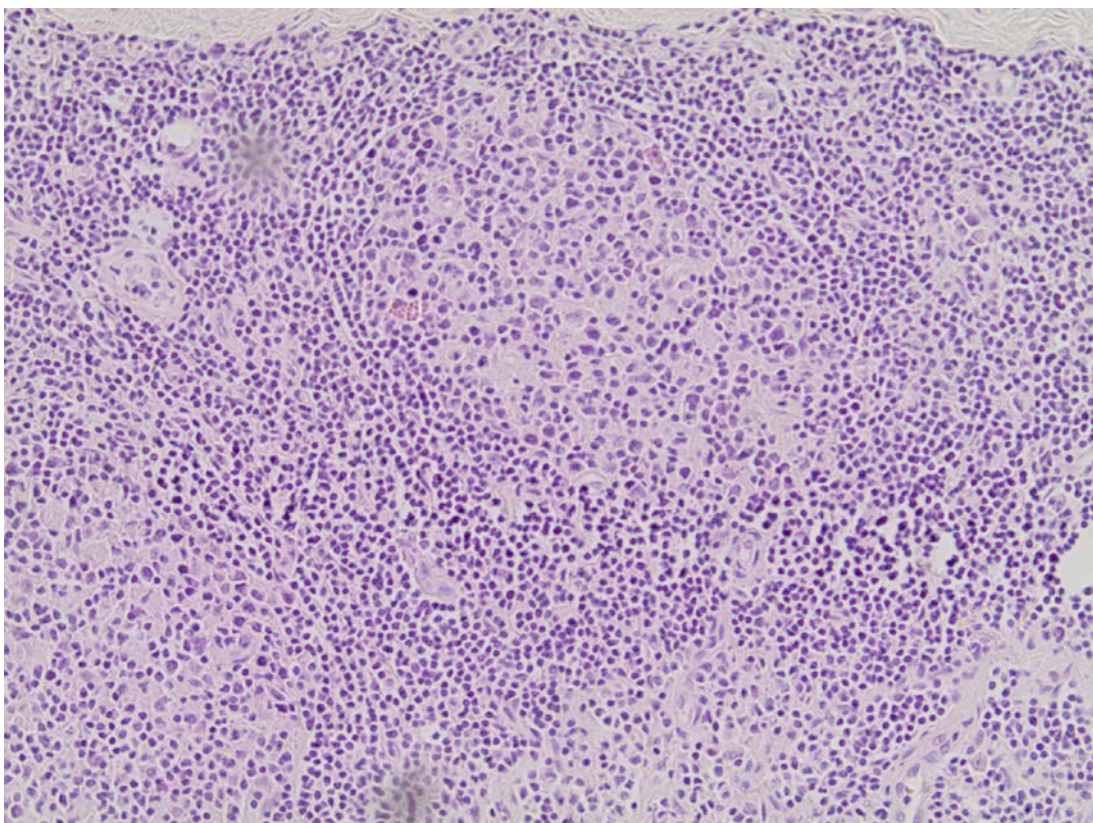
U żadnego chorego nie stwierdzono w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym mikroprzerzutu lub izolowanych komórek czerniaka, natomiast w badaniu ostatecznym ww stwierdzono u 6 chorych mikroprzerzuty i u 1 chorego izolowane komórki czerniaka. U wszystkich tych chorych, oprócz jednej chorej, która nie wyraziła zgody, wykonano limfadenektomię, ale w żadnym przypadku nie stwierdzono obecności przerzutowych komórek czerniaka w pozostałych węzłach chłonnych.



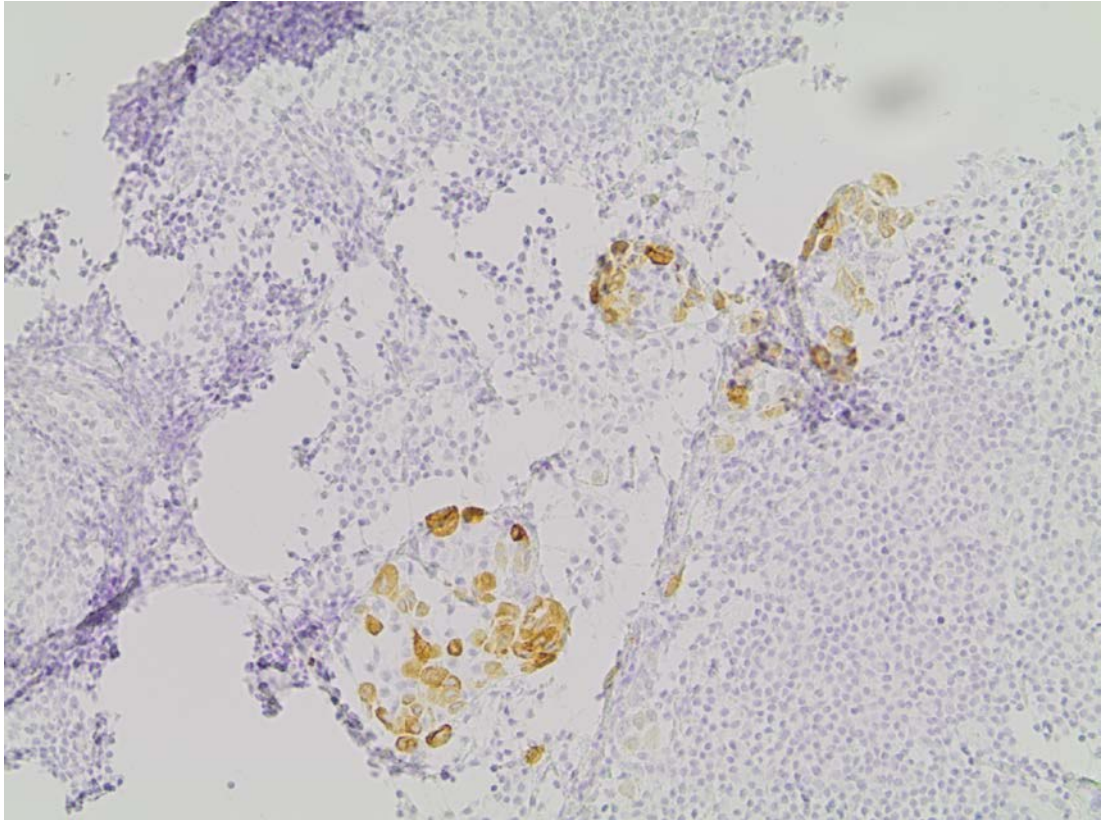
Rycina 8. Przerzut raka gruczołu piersiowego do węzła chłonnego



Rycina 9. Przerzut raka gruczołu piersiowego do węzła chłonnego.



Rycina 10. Przerzut czerniaka skóry do węzła chłonnego



Rycina 11. Przerzut czerniaka skóry do węzła chłonnego badanie immunohistochemiczne.

8. Dyskusja

Ocena zaawansowania raka gruczołu piersiowego z wykorzystaniem histopatologicznej oceny węzła wartownika ewoluowała od pierwszego doniesienia z 1994 przez Giuliano i wsp, aż do ogólnie stosowanej praktyki w dniu dzisiejszym (33). Kondycja regionalnych węzłów chłonnych jest jednym z najistotniejszych czynników rokowniczych, w stosunku do szacowanego przeżycia jak i czasu wolnego od choroby nowotworowej.

U chorych na raka gruczołu piersiowego ponadto brane są pod uwagę, wielkość guza, stopień złośliwości histologicznej, ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych, Ki 67, oraz obecność HER -2. (13, 34, 62,63,84)

U chorych na czerniaka skóry uwzględnia się ponadto grubość naciekania, obecność owrzodzenia, obecność ognisk satelitarnych i przerzutów in transit.

Stwierdzenie obecności przerzutów do węzłów chłonnych oraz ich ilości i wielkości jest jednym z podstawowych czynników warunkujących dalsze działania (36,60,88).

Biopsja węzłów wartowniczych aktualnie jest uznaną metodą diagnostyczną w ocenie zaawansowania cs i rgp, czego odzwierciedleniem jest jego obecność w klasyfikacji międzynarodowej TNM rgp (25).

Aktualne zalecenia Polskiej Unii Onkologii u chorych na raka piersi mówią, że we wszystkich uzasadnionych przypadkach, elektywną limfadenektomię pachową należy zastępować związaną z mniejszym ryzykiem powikłań pooperacyjnych procedurą biopsji węzłów wartowniczych. Zaleca się wykonanie przy klinicznie wolnych węzłach chłonnych pachy (cecha N0) oraz posiadaniu odpowiedniego doświadczenia chirurgicznego w wykonywaniu biopsji węzłów wartowniczych (przynajmniej 100 udanych biopsji), ze względu na krzywą uczenia. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii u chorych na czerniaka skóry mówią, że po biopsji wycinającej ogniska pierwotnego powinno się poszerzyć wycięcie i wykonać biopsję węzłów wartowniczych (115).

Elektywna limfadenektomia jest badaniem umożliwiającym ocenę węzłów chłonnych. Z operacją tą wiąże się szereg efektów ubocznych. Po limfadenektomii pachowej opisywane wczesne efekty niepożądane jak krwiak, zakażenie, chłonkotok, bóle barku i ramienia, zaburzenia czucia w obrębie ramienia oraz późne, do których zalicza się ograniczenie ruchomości w stawie

barkowym, obrzęk chłonny występujący u 7%-89%, a w niezwykle rzadkich przypadkach może prowadzić do mięsaka z naczyń limfatycznych (117).

Usunięcie węzłów pachwinowych może być związane z efektami niepożądanymi jak chłonnokotok, przetrwała torbiel chłonna, zakażenie rany, martwica płata skórniego, przewlekły obrzęk chłonny kończyny, dolegliwości bólowe i zaburzenia czucia (68).

Biopsja węzłów chłonnych wartowniczych pozwala na zbadanie klinicznie niepodejrzanych węzłów chłonnych i wykonanie stopniowania klinicznego u chorych na raka gruczołu piersiowego i czerniaka skóry. Unika się w ten sposób, w większości przypadków efektów ubocznych limfadenektomii regionalnej. Wczesne określenie obecności przerzutów w węzłach chłonnych wartowniczych jest możliwe w niektórych nowotworach dzięki śródoperacyjnemu badaniu histopatologicznemu (14,53).

W ocenie ww obowiązuje specjalistyczna metoda lokalizacji. W wielu pracach podkreślano, że aby wiarygodnie uwidocznić ww należy skorzystać z metody potrójnej (49). W tym sposobie jest niezbędna współpraca z zakładem medycyny nuklearnej, umożliwiającym przygotowanie znacznika izotopowego i przeprowadzenia limfoscyntygrafii przedoperacyjnej oraz dysponowanie przenośnym detektorem promieniowania gamma służącym do śródoperacyjnego poszukiwania ww (116) Metoda barwinkowa dodatkowo umożliwia wzrokową lokalizację ww (69).

Na przestrzeni ostatnich lat pojawiło się kilkadziesiąt artykułów dotyczących śródoperacyjnej oceny ww u chorych na rgr i cs. W pracach oceniano sposoby śródoperacyjnej oceny (1, 4, 24, 77, 81, 109, 110).

Doświadczenie chirurga i patomorfologa ma olbrzymie znaczenie w odnalezieniu węzłów wartowniczych i możliwości ich oceny śródoperacyjnej. W przypadku czerniaka skóry ocena histopatologiczna jest utrudniona, gdyż obecne w węźle komórki barwnikowe są w wielu przypadkach nie do odróżnienia od komórek czerniaka bez użycia badania immunohistochemicznego. W związku z tym ocena śródoperacyjna ww u chorych na czerniaka skóry nie jest metodą w pełni wiarygodną (2).

Wśród sposobów śródoperacyjnej oceny histopatologicznej węzłów wartowniczych należy zwrócić uwagę na badania immunohistochemiczne, pozwalające uzyskać większą czułość (52). Niemniej badania te, wiąże się z

większymi kosztami, nadinterpretacją oraz rozpoznawaniem łagodnych komórek jako komórki nowotworu złośliwego (85, 89, 90) .

W zaleceniach European Working Group for Breast Screening Pathology badania immunohistochemiczne w biopsji odciskowej nie są standardem. Dają jednak możliwość detekcji ognisk nowotworowych o charakterze skupisk komórek nowotworowych (klasterów) o średnicy mniejszej niż 0.2 mm. Takie zmiany są klasyfikowane jako N 0(i+) i przy guzie T1 choroba jest opisywana zgodnie z American Joint Committee on Cancer jako I stopień zaawansowania (64, 85, 93,104,108,113) .

Wysoki odsetek PPV i NPV dotyczący biopsji odciskowej i skrawków mrożonych w grupie chorych na raka gruczołu piersiowego, kwalifikuje obie metody śródoperacyjnej oceny ww jako metody o wysokim stopniu wiarygodności. Jest to szczególnie istotne w przypadku badań śródoperacyjnych, ponieważ warunkuje dalsze postępowanie chirurgiczne (11,86,100,102).

W przeprowadzonym badaniu w grupie chorych na cs i rgp nie ma wyników fałszywie dodatnich. Świadczy to o bezpieczeństwie metody detekcji i oceny węzłów wartowniczych. Opisywane są cztery sposoby oceny śródoperacyjnej histopatologicznej ww (3,18,19,20). Są to biopsja odciskowa, badanie skrawków mrożonych, badania immunohistochemiczne i zastosowanie odwróconej transkryptazy ze zwielokrotnieniem materiału genetycznego metodą cyklicznej reakcji polimerazy (RT-PCR ang. reverse trascription polymerase chain reaction) (95, 100, 94, 105, 111).

Pierwsza z nich to biopsja odciskowa. Jej zaletą jest możliwość późniejszego zbadania całego ww w ocenie końcowej histopatologicznej. Wyróżnia się dwa sposoby wykonania biopsji odciskowej. Metoda wykorzystana w niniejszej pracy polega na przecięciu węzła wzdłuż jego długiej osi, w miejscu wnikięcia naczynia doprowadzającego. Zakłada się tu fakt, że najczęstszą lokalizacją przerzutu są zatoki brzeżne węzła chłonnego (51, 66, 84, 87). W drugiej metodzie wykonuje się seryjne skrawanie materiału i wykonywanie biopsji odciskowej z każdego fragmentu (83, 86).

Metoda biopsji odciskowej ma wysoką czułość wynoszącą 74% - 88% dla zmian większych niż 2 mm, natomiast czułość jest odwrotnie proporcjonalna do

wielkości przerzutu i w przypadku mikroprzerzutów jest obniżona do 27% (52, 65, 101).

Badanie metodą skrawków mrożonych była również wykorzystana w obecnej pracy. Obecnie z uwagi na większe ryzyko zniszczenia materiału jest zalecana w przypadku badań klinicznych. Czulość tej metody jest uzależniona od wielkości przerzutu i dla zmian większych niż 2 mm wynosi 85%-96%, a przy detekcji mikroprzerzutów czulość sięga 25% (18, 64).

U chorych na raka gruczołu piersiowego obecność mikroprzerzutów i pojedynczych komórek nowotworowych w ww nie upoważnia do usunięcia regionalnych węzłów chłonnych, ponieważ jest związane z małym ryzykiem przerzutów (115).

Dane z publikacji oceniają czulość metody biopsji odciskowej u chorych na czerniaka skóry na 33%-62%, a metoda skrawków mrożonych 47%-90% (2,17,27,35,54).

Nie można obu grup oceniać równorzędnie. W analizowanej pracy grupie chorych na rgp czulość i swoistość metody były odpowiednio 87% i 100%. W grupie chorych na cs czulość wynosiła 69% ,a swoistość 100%.

Obecnie z uwagi na możliwość utraty materiału do badania histopatologicznego końcowego, możliwość pomyłek diagnostycznych związanych o obecnością komórek barwnikowych w ww nie zaleca się badania śródoperacyjnego ww u chorych na cs (6, 98).

Wątpliwości budzi możliwość utraty materiału, oraz trudności w ocenie śródoperacyjnej mikroskopowej węzła wartowniczego w cs (26, 92).

Weesum Alkhatib i wsp w 2008 r. na grupie 133 chorych z czerniakiem (271 węzłów) zbadanych śródoperacyjnie metodą skrawków mrożonych dowiedli, że czulość badania wyniosła 91 %, z fałszywie ujemnym współczynnikiem 0.4% (1 z 271) (2, 96). Istnieją wątpliwości co do użycia śródoperacyjnego badania ww w czerniaku. Obawa dotyczy przeoczenia w badaniach histopatologicznych śródoperacyjnych mikroprzerzutów lub pojedynczych komórek przerzutowych czerniaka. Dodatkowo niektórzy autorzy twierdzą, że badana tkanka może być częściowo uszkodzona w trakcie badania skrawków mrożonych (3, 38, 69). Tanis i wsp podają, że badanie skrawków mrożonych jest celowe u chorych na

raka gruczołu piersiowego, z występującą w tej chorobie 74 % czułością, ale nie polecają tej metody w czerniaku z powodu 47% czułości (100).

Inne badania akceptują badanie śródoperacyjne ww. Gipponi i wsp ocenili 169 chorych i w badaniach dowiedli fałszywie negatywne wyniki w wartości 5.3% (37).

W naszych badaniach w grupie chorych na czerniaka skóry czułość metody wyniosła 69. Nie odnotowano wyników fałszywie dodatnich.

Przeanalizowano przyczyny wyników fałszywie ujemnych we wszystkich przypadkach fałszywie ujemnych w badaniu śródoperacyjnym. Wśród czternastu chorych, u sześciu w badaniu histopatologicznym ostatecznym przerzuty czerniaka były rozpoznane jako mikroprzerzuty, u jednego chorego były to izolowane komórki nowotworowe, w siedmiu przypadkach obraz był niejednoznaczny i rozstrzygające było badanie immunohistochemiczne

W raku gruczołu piersiowego w danych literaturowych czułość metody śródoperacyjnego badania histopatologicznego węzła wartowniczego z wykorzystaniem badania odciskowego waha się 72%-86%, a swoistość 90,8% – 100% (8, 11, 12, 17). Powodem niskiej czułości podawanej w niektórych publikacjach, może być niedostatecznie poprawne wykonanie odcisku preparatu, obecność komórek przerzutowych pod torebką węzła lub z powodu dużej zdolności do przylegania do siebie komórek tkanki limfatycznej, większej niż komórek nabłonka (99). Metoda skrawków mrożonych w literaturze ma czułość określoną od 75% do 90 % (16). Niska czułość metody opisana przez niektórych autorów może mieć związek z wykonaniem pojedynczego skrawka mrożonego (19). Wykonanie większej ilości skrawków mrożonych zwiększa szanse na wykrycie w śródoperacyjnym badaniu histopatologicznym przerzutów (20, 30). Według niektórych autorów metoda skrawków mrożonych naraża na utratę od 25% do 50 % materiału oraz powstanie większej ilości artefaktów (18, 22, 70, 75).

Wyniki badań własnych w zakresie raka gruczołu piersiowego okazały się zbliżone do danych z publikacji. Czułość metody w wynikach własnych wyniosła 87%, przy braku wyników fałszywie dodatnich.

Badanie z zastosowaniem odwróconej transkryptazy ze zwielokrotnieniem materiału genetycznego metodą cyklicznej reakcji polimerazy pozwala na zbadanie całego węzła chłonnego w ciągu 35 minut, z 95 % czułością. Jest to metoda jak dotąd wykorzystywana marginalnie z uwagi na niekorzystny aspekt ekonomiczny (42, 59).

Metoda śródoperacyjnej oceny histopatologicznej węzłów wartowniczych pozwala na wykrycie przerzutów i wykonanie jednoczasowej operacji limfadenektomii regionalnej oraz rozpoczęcie wcześniejszego leczenia uzupełniającego. Obserwując dane z literatury i badania własne teza ta znajduje uzasadnienie wśród chorych na raka piersi, u chorych na czerniaka nie jest polecane.

W prowadzonej procedurze analizy śródoperacyjnej histopatologicznej węzłów wartowniczych u chorych na czerniaka skóry oraz raka gruczołu piersiowego uczestniczy zespół lekarzy różnych specjalności. Wymaga tego plan diagnostyczno terapeutyczny, w którym na poszczególnych etapach potrzebne są wiedza i umiejętności z zakresu wielu dziedzin medycyny. Radiolog odpowiada za detekcję zmian niepalpacyjnych w piersi i możliwość podania znacznika nad guzem. Pomaga również w ocenie regionalnych węzłów chłonnych przed zaplanowanym leczeniem. Specjalista medycyny nuklearnej przygotowuje radioznaczniki oraz przeprowadza scyntyografię. Chirurg podaje znaczniki, planuje i wykonuje operację. Patolog ocenia śródoperacyjnie pobrane węzły oraz bada je w kolejnych etapach. Ścisła współpraca między tymi specjalistami wpływa na jakość wykonanej procedury i służy bezpieczeństwu i zdrowiu chorego (116).

Wyniki badania, nie różnią się w istotny sposób od rezultatów innych ośrodków. W grupie chorych na raka piersi potwierdzono wymierne korzyści ze stosowania śródoperacyjnego badania węzła wartowniczego, natomiast w grupie chorych na czerniaka skóry po uzyskanych wynikach odstąpiono od śródoperacyjnej oceny węzła wartowniczego, co jest zgodne z zaleceniami AJCC.

9. Wnioski

1. Porównanie zgodności i czułości badania histopatologicznego śródoperacyjnego i ostatecznego węzłów wartowniczych u chorych na raka gruczołu piersiowego wykazuje, że jest to wiarygodna metoda badawcza z uwagi na dużą zgodność i czułość.
2. Porównanie zgodności i czułości badania histopatologicznego śródoperacyjnego i ostatecznego węzłów wartowniczych u chorych na czerniaka skóry wykazuje, że badanie histopatologiczne śródoperacyjne węzłów wartowniczych u chorych na czerniaka skóry nie jest wiarygodną metodą badawczą, ponieważ charakteryzuje się ograniczoną zgodnością i niedużą czułością w porównaniu z badaniem histopatologicznym ostatecznym.
3. Wartość diagnostyczna badania histopatologicznego śródoperacyjnego ww u chorych na rpg jest duża. Utrata materiału diagnostycznego w trakcie przygotowywania preparatów do badania histopatologicznego śródoperacyjnego jest niewielka z uwagi na wielkość komórek przerzutowych rpg. Mikroprzerzuty i pojedyncze komórki nowotworowe w ww, według aktualnych zaleceń nie są wskazaniem do limfadenektomii. Makroprzerzuty rpg do ww mogą być rozpoznane w trakcie analizy śródoperacyjnej, bez wątpliwości w zakładzie histopatologii z dużym doświadczeniem. Diagnostyka śródoperacyjna ww umożliwia u chorych wykonanie jednoczasowej operacji usunięcia regionalnych węzłów chłonnych oraz rozpoczęcie leczenia uzupełniającego wcześniej niż w przypadku operacji dwuetapowej.
4. Wartość diagnostyczna badania histopatologicznego śródoperacyjnego ww u chorych na czerniaka skóry nie jest duża. Komórki przerzutowe cs, z powodu swoich niewielkich rozmiarów są narażone na utratę w trakcie opracowywania materiału do badania histopatologicznego śródoperacyjnego. Duże podobieństwo komórek przerzutowych cs do melanocytów może doprowadzić do pomyłkowej oceny nawet przez doświadczonego histopatologa. U większości chorych dopiero badanie końcowe, w którym wykorzystuje się badanie immunohistochemiczne, wykazuje przerzut do ww, a badanie śródoperacyjne naraża w tym przypadku na utratę materiału do badań histopatologicznych. Wymaga to dalszych badań z zastosowaniem nowoczesnych metod detekcji przerzutów, którymi badający nie dysponuje.

10.Streszczenie

Wstęp: Rak gruczołu piersiowego i czerniak skóry stanowią od lat problem medyczny na świecie. Obserwuje się stały wzrost zapadalności. Istotna jest coraz większa wykrywalność we wczesnym stadium. Jednym z najistotniejszych czynników rokowniczych jest stan regionalnych węzłów chłonnych. Śródoperacyjne badanie histopatologiczne węzłów chłonnych wartowniczych i potwierdzenie przerzutów do tych węzłów, powinno pozwolić na wykonanie limfadenektomii regionalnej w czasie tej samej operacji i wcześniejsze rozpoczęcie leczenia uzupełniającego.

Cel: Porównanie zgodności i czułości badania histopatologicznego śródoperacyjnego i końcowego węzłów wartowniczych u chorych na raka gruczołu piersiowego i czerniaka skóry.

Ocena wartości diagnostycznej badania histopatologicznego śródoperacyjnego węzłów wartowniczych u chorych na raka gruczołu piersiowego i czerniaka skóry.

Materiał i metody: Analizie poddano 2 grupy chorych operowanych w I Oddziale Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. W pierwszej grupie znalazło się 137 chorych na raka gruczołu piersiowego leczonych w latach od 01.2009 do 01.2011, a w drugiej grupie 98 chorych na czerniaka skóry z lat 07.2009-12.2011. Pobrane w trakcie operacji węzły wartownicze były oceniane śródoperacyjnie metodą skrawków mrożonych i biopsji odciskowej. W przypadku śródoperacyjnego stwierdzenia przerzutów w węzłach wartowniczych była dokonywana limfadenektomia regionalna. W przypadku braku stwierdzenia śródoperacyjnie przerzutów w węzłach wartowniczych preparaty były przekazywane do badania histopatologicznego ostatecznego.

Wyniki: W grupie 137 chorych na raka gruczołu piersiowego śródoperacyjnie stwierdzono 249 węzłów chłonnych wartowniczych, a w badaniu końcowym 272. Przerzuty stwierdzono śródoperacyjnie u 16 chorych, a w badaniu końcowym u 21 chorych. Wyników fałszywie dodatnich nie było, wyników

falszywie ujemnych było 5. W grupie 98 chorych na czerniaka skóry śródoperacyjnie stwierdzono 172 węzły chłonne wartownicze, a w badaniu końcowym 177. Przerzuty stwierdzono śródoperacyjnie u 8 chorych, a w badaniu końcowym u 22 chorych. Wyników fałszywie dodatnich nie było, wyników fałszywie ujemnych było 14.

Wnioski:

Badania histopatologicznego węzłów wartowniczych śródoperacyjne i ostateczne u chorych na raka gruczołu piersiowego wykazuje, że jest to wiarygodna metoda badawcza o dużej zgodności i wysokiej czułości. Umożliwia u znacznej grupy chorych wykonanie jednoczasowej operacji usunięcia regionalnych węzłów chłonnych oraz rozpoczęcie leczenia uzupełniającego wcześniej niż w przypadku operacji dwuetapowej.

W grupie chorych na czerniaka skóry badanie histopatologiczne węzłów wartowniczych śródoperacyjne i ostateczne wykazało, że nie jest to wiarygodna metoda badawcza, z powodu niedużej zgodności i niskiej czułości. U większości chorych dopiero badanie końcowe wykazuje przerzut do węzłów wartowniczych, a badanie śródoperacyjne naraża w tym przypadku na utratę materiału do badań histopatologicznych.

11.Abstract

Summary

Introduction: Breast cancer and melanoma of the skin are the years a medical problem in the world. There has been a steady increase in incidence. It is important to increasing detection at an early stage. One of the most important prognostic factors is the status of regional lymph nodes. Intraoperative histopathological examination of sentinel lymph node metastases and the confirmation of these nodes should allow for the execution of regional lymphadenectomy during the same operation and earlier initiation of adjuvant therapy.

Objective: To compare the intraoperative histopathological examination and final histopathological examination of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer and melanoma.

Diagnostic value of intraoperative histopathological examination of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer and melanoma.

Material and Methods: We analyzed 2 groups of patients who underwent surgery in the Department of Surgical Oncology and General Surgery Great Poland Cancer Centre. In the first group there were 137 patients with breast cancer treated between 01.2009 to 01.2011 of, and in the second group of 98 patients with melanoma of years 07.2009-12.2011. Collected during the operation sentinel nodes were evaluated intraoperatively by frozen sections and inprint cytology. In the case of intraoperative finding of metastases in sentinel lymph nodes regional lymph node dissection was performed. In the case of absence of intraoperative sentinel nodes metastases preparations were transferred to the final histopathological examination.

Results: In the group of 137 patients with breast cancer examination revealed 249 sentinel lymph nodes, and in the final study 272. Metastases found intraoperatively in 16 patients, and in the final study in 21 patients. False-positive results were not, false negative rate was 5. In the group of 98 patients with melanoma of the skin examination revealed 172 sentinel lymph nodes, and in the final study 177. metastases found intraoperatively in 8 patients, and in the

final study in 22 patients. False-positive results were not, false negative results was 14.

Conclusions:

Comparison of intraoperative histopathological examination of sentinel lymph nodes in patients with definitive breast cancer shows that it is a reliable test method with high sensitivity. This allows a majority of patients execution of concurrent surgery to remove lymph nodes and the start of adjuvant treatment earlier than in the case of a two-stage operation.

Comparison of intraoperative histopathological examination of sentinel lymph nodes in patients with definitive melanoma shows that this is not a reliable test method for a small sensitivity. The majority of patients until the final study shows metastasis to the sentinel lymph nodes, and intraoperative examination exposes in this case the loss of material for histopathological examination.

12. Piśmiennictwo

1. Adamczyk B, Murawa D, Połom K, i wsp. Preliminary experience in sentinel node and occult lesion localization (SNOLL) technique – One center study. *Rep Pract Oncol Radiother* 2011;16:221-6
2. Alkhatib W, Hertenberg C, Jewell W, i wsp. Utility of frozen section analysis lymph node biopsy for melanoma in surgical decision making. *Am J Surg* 2008;196:827-833
3. Badgwell BD, Pierce C, Broadwater JR, I wsp. Intraoperative Sentinel Lymph Node Analysis in Melanoma *J. of Surg Oncol* 2011;103:1-5
4. Banuelos-Andrio L, Rodriguez-Caravaca G, Arguelles Pintos M, i wsp. Diagnostic validity of the intraoperative analysis in frozen section of the sentinel node in surgical management of breast cancer *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014;33:193-8
5. Bartel Hieronim *Embriologia*, wydawnictwo Lekarskie PZWL 2010: 390-391, 518-520, 522-525
6. Biddle DA, Evans HL, Kemp BL i wsp. Intraparenchymal naevus cell aggregates in lymph nodes: a possible diagnostic pitfall with malignant melanoma and carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:673-81
7. Bochenek A, Richter M. *Anatomia człowieka – Wyd VII, t. III.* Warszawa: PZWL; 1998
8. Brogi E, Torres- Matundan E, Tan LK, I wsp. The results of frozen section, touch preparation and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 133 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1024-1030
9. Cabanas RM. A approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;38:456-466
10. Cascinelli N., Belli F., Santinami M, i wsp. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:469-474

11. Chao C, Wong SL, Ackermann D, i wsp. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer . Am J Surg 2001;182:609-15
12. Chicken DW, Kocjan G, Falzon M, i wsp. Intraoperative touch imprint cytology for the diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. Br J Surg 2006;93:572-6
13. Cianfrocca M, Goldstein L J Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist 2004;9:606-16
14. Clarke D, Leung E, Chachlani N, i wsp. Intraoperative assessment of sentinel node using imprint cytology. World J Surg 2010;34:55-61
15. Collins FS, Barker AD. Mapa rakowego genomu. Sc Am Świat nauki 2009;1:20-27
16. Cox C, Centeno B, Dickson D i wsp., Accuracy of intraoperative imprint cytology for sentinel lymph node evaluation in the treatment of breast carcinoma, a 6 year study. Cancer. 2005;105:13-20
17. Creager AJ, Shiver SA, Shen P, i wsp. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma by imprint cytology. Cancer 2002;94:3016-22
18. Cserni G, Histopathologic examination of the sentinel lymph nodes The Breast Journal 2006;12:152-156
19. Cserni G. Amendoeira N, Apostolikas N, i wsp. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. Eur J Cancer 2003;39:1654-67
20. Dabbs DJ, Fung M, Johnson R. Intraoperative cytologic examination of breast sentinel lymph nodes: test utility and patient impact. Breast J. 2004;10:190-194
21. Del Bianco P. Zavagno G, Burelli P i wps. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the Sentinella/GIVOM Italian randomised clinical trial. Eur J Surg Oncol 2008;34:508-513

22. Diaz N.M, Cox C.E, Ebert M i wsp: Bening mechanical transport of breast epithelial cells to sentinel lymph nodes. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1641-1645
23. Dupont WD, Page DL, Risk faktors for breast cancer in woman with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-151.
24. Elliot RM, Shenk RR, Cheryl L, i wsp. Touch Preparations for the Intraoperative Evaluation of Sentinel Lymph Nodes After Neoadjuvant Therapy Have High False-Negative Rates in Patients With Breast Cancer. *Arch Path Lab Med* 2014;138:814-818
25. Eggermont A, Spatz A, Robert C Cutaneous melanoma dermoscopic features of thin melanomas *Lancet* 2014;383:816-827
26. Essner R. Sentinel Lymph Node Biopsy and Melanoma Biology *Clin Cancer Res* 2006;12:2320s-2325s
27. Farin A, Morton DL The role of sentinel lymph node biopsy in the management of melanoma *Adv Surg*. 2007; 41:241-256
28. Fidler I i wsp. The biology of cancer invasion and metastasis. *Adv Cancer Res* 1978;28:773-89
29. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D i wsp. Prognostic factors In Breast cancer: College of American Oatholoists' Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Med* 2000; 124:966-978
30. Francz M, Egervari K, Szollosi Z Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: comparison of frozen sections, imprint cytology and immunocytochemistry.- *Cytopathology* 2011;22;36-42
31. Gołąb B. Anatomia układu chłonnego w zarysie. Część ogólna. Warszawa: PZWL; Warszawa 1972
32. Gould EA, Winship T, Philbin PH i wsp. Observations in a 'sentinel node' in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-8
33. Guiliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, i wsp Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-98

34. Gebauer G, Fehm T, Lang N, i wsp. Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;75:167-173
35. Gibbs JF, Huang PP, Zhang PJ i wsp. Accuracy of pathologic techniques for the diagnostic of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 1999;6:699-704
36. Gipponi M, Bassetti C, Cavanese G, i wsp. Sentinel lymph node as a new marker for therapeutic planning in breast cancer patients. *J of Surg Oncology* 2004; 85:102-111
37. Gipponi M, Di Somma C, Peressini A, i wsp. Sentinel lymph node biopsy in patients with stage I/II melanoma: clinical experience and literature review. *J of surg oncol* 2004;85:133-140
38. Hamidian Jahromi A, Narayanan S, MacNeill F, i wsp. Testing the feasibility of intra-operative sentinel lymph node touch imprint cytology. *Coll Surg Engl - May* 2009;91:336-9
39. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:71-78
40. Hartmann LC, Sellers TA, Fros MH i wsp. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Eng J Med* 2005;353:229-237
41. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH i wsp. Classification of isolated cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668.
42. Huges SJ, Liqiang Xi. A rapid, fully automated, molecular – based assay accurately analyses sentinel lymph nodes for the presence of metastatic breast cancer. *Ann of Surg* 2006;243:389-398
43. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 7: Breast Cancer Screening. IARC Press Lyon 2002
44. Jakóbsiak M (red.). *Immunologia*. Warszawa: PWN; 1996.
45. Janczewski G. Osuch-Wójcikiewicz E. (red.). *Rak krtani I gardła dolnego*. Bielsko Biała: Alfa –Medica Press:2002

- 46.Jassem J. Rak sutka. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Springer PWN. Warszawa 1998
- 47.Jassem J, Krzakowski M, Pieńkowski T. Rak piersi. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne Polskiej Unii Onkologicznej. Nowotwory 2006;55:672-675
- 48.Jastrzębski T, Świerblewski M, Durcis K, i wsp. Ocena węzła „wartownika” w raku piersi za pomocą przyotoczkowego śródskórnego podawania znacznika: porównanie metody barwnikowej i skojarzonej barwnikowo-izotopowej. Nowotwory. J. Oncol. 2005;55:84
- 49.Jastrzębski T, Kopacz A, Świerblewski M, i wsp. Metoda znakowania węzła „wartownika”; wskazania do selektywnego wycięcia węzłów chłonnych w I stopniu zaawansowania klinicznego czerniaka złośliwego skóry. Pol Przegl Chir 1996;68:267-273
- 50.Jeziorski A, Szawłowski AW, Towpik E (red): Chirurgia onkologiczna. PZWL, Warszawa 2009
- 51.Jeruss JS, Hunt KK, Xing Y, i wsp. Is intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer cost effective? Cancer 2006;107;2328-36
- 52.Kamiński JP, Case D, Howard-McNatt M, i wsp. Sentinel lymph node intraoperative imprint cytology in patients with breast cancer-costly or cost effective?- Ann. Surg. Oncol. 2010;17;2920-5
- 53.Komenaka IK, Torabi R, Nair G I wsp. Intraoperative touch imprint and frozen section analysis of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Ann. Surg.2010;251;319-22
- 54.Koopal SA, Tiebosch AT, Albertus Piers D, i wsp. Frozen section analysis of sentinel nodes in melanoma patients. Cancer 2000;89:1720-5
- 55.Kopacz A. Zarys chirurgii onkologicznej. Akademia Medyczna w Gdańsku 2000
- 56.Krag DN, Anderson SJ, Julian TB i wsp. Technical outcomes of sentinel lymph node resection and conventonal axillary lymph node dissection in

patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8:881-888

- 57.Krag DN, Weaver DL, Alex JC i wsp. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993;2:335-9
- 58.Krajowy Rejestr Nowotworów [http:// 85.128.14.124/krn/](http://85.128.14.124/krn/)
- 59.Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Lucci A i wsp. A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis and rapid cytokeratin immunostatin for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Cancer* 2009; 1555-1562
- 60.Krzakowski M, Herman K, Jassem J, i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno –terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii . Gdańsk 2007
- 61.Ku NN. Pathologic examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1999; 8: 469-79
- 62.Kuru B, Camlibel M, Dinc S, i wsp. Prognostic significance of axillary node and infraclavicular lymph node status after mastectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:839-844
- 63.Kuru B, Camlibel M, Gulcelik MA, i wsp. Prognostic factors affecting survival and disease-free survival in lymph node-negative breast varccinomas. *J Surg Oncol*. 2003;83:167-172
- 64.McCready Dr, Yong WS, Ng AK, i wsp. Infuence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and false-negative rates. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:873-5
- 65.Menes T, Tartter PI, Mizrachi H i wsp. Touch preparation or frozen section of sentinel lymph node metastases from breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 200;10:1166-1170
- 66.Mitchel ML: Frozen section diagnosis for axillary sentinel lymph nodes: the first six years. *Mod Pathol*. 2005;18:58-61

67. Morton DL, Chan AD. The concept of sentinel node localization: how it started. *Semin Nucl Med.* 2000;30:4-10
68. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, i wsp. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:599-609
69. Morton DL, Wen DR, Wong JH, i wsp. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399
70. Motomura K, Inaji H, Komolke Y i wsp. Intraoperative sentinel node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. *Br J Surg.* 2003;87:597-601
71. Murawa P. Badanie limfograficzne w rozpoznaniu przerzutów w węzłach chłonnych pachowych u chorych na raka gruczołów piersiowych. 1977 Rozprawa Doktorska.
72. Murawa P. Badanie limfograficzne w rozpoznawaniu przerzutów w węzłach chłonnych dołu pachowego w chorych na raka sutka. *Polski Przegląd chirurgiczny* 1980;52:393-399
73. Murawa P i wsp. Czerniak Skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno – terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. (red.). Viamedica; 2009 s. 353-78
74. Nathanson SD. Insights the Mechanism of Lymph Node Metastasis. *Cancer* 2003; 98:413-23
75. Thampy N, Elsaify W, Griffith C, i wsp. Accuracy of sentinel lymph node touch imprint cytology in breast cancer *Eur J Surg Onco*, 2009;35:1222-1222
76. Olson JA jr, Mc Call LM, Beitsch P i wsp. Impact of immediate versus delayed axillary dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 2008;26:3530-3535

- 77.Pathmanathan N, Renthawa J, French JR, i wsp. Intraoperative sentinel lymph node assessment in breast cancer: a comparison of rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression and imprint cytology. ANZ J Surg. 2014;84:730-4
- 78.Pepper MS. Lymphangiogenesis and tumor metastasis: myth or reality? Clin Cancer Res. 2001; 7: 262-68
- 79.Petruzzelli GJ. The biology of tumor invasion. Encyclop Cancer 1997; 2: 1072-83
- 80.Pieńkowski T, Jagiełło-Grunszweld A. Rak piersi. Nowa Medycyna 2010;8:13-18
- 81.Połom K, Murawa D, Michalak M i wsp. Sentinel node biopsy in breast cancer using infrared laser system first experience with PDE camera. Rep Pract Oncol Radiother 2011;16:82-6
- 82.Polloc RE, Doroshaw JH, Khayat D i wsp. UICC Manual of Clinical Oncology. Wiley-Liss Publ; Hoboken New Jersey: 2004.
- 83.Pugliese MS, Kohr JR, Allison KH, i wsp. Accuracy of intraoperative imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer. Am. J. Surg. 2006;192;516-9
- 84.Pugliese MS, Tickman R, Wang NP, i wsp. The utility of intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14:1024-1030
- 85.Rao RS, Taylor J, Palmer J, i wsp. Breast cancer pseudometastasis in a sentinel lymph node with cytokeratin-positive debris. Breast J. 2005;11:134-137
- 86.Ratanawichitrasin A, Biscotti CV, Levy L, i wsp. Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. Br J Surg 1999;86;1346-8
- 87.Richter T, Nahring J, Komminoth P, i wsp. Protocol for ultrarapid immunostaining of frozen sections. J Clin Pathol 1999;52:461-63

88. Ruka W, Nowecki ZI, Rutkowski P: Czerniaki skóry u dorosłych. Monografia. Medipage., Warszawa 2005
89. Salem AA, Douglas-Jones AG, Sweetland HM, i wsp. Intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes using touch imprint cytology and immunohistochemistry. Part II. Results. Eur J Surg Oncol. 2006;32:484-487
90. Salem AA, Douglas-Jones AG, Sweetland HM, i wsp. Evaluation of axillary lymph nodes using touch imprint cytology and immunohistochemistry. Br J Surg. 2002;89:1386-1389
91. Schoenfeld A, Luqmani Y, Smith D i wsp. Detection of breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes by using polymerase chain reaction. Cancer Res 1994; 54: 2986-90
92. Shidham VB, Komorowski R, Neuberg M i wsp. Prevention of an additional surgery for regional lymphadenectomy in melanoma: rapid intraoperative immunostaining of sentinel lymph node imprint smears. Diagn Pathology 2006; 1:32
93. Singletary SE, Allred C, Ashley P i wsp. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol. 2002;20:3628-3636
94. Sircar T, Chachlani N, Thomas G, i wsp. Intra-operative assessment of sentinel lymph nodes with touch imprint cytology- experience on 232 patients with breast cancer E J Surg Oncol, 2009;35:1215-1215
95. Snook KL, Laver GT, Jackson PA, i wsp. Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. Br J Surg 2010;10:1002/bjs.7347
96. Soo V, Shen P, Pichardo R i wsp. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma by imprint cytology. Ann Surg Oncol 2007;14:1612-1617

97. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M i wsp. Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 125: 221
98. Stojadinovic A, Allen PJ, Clary BM, i wsp. Value of frozen-section analysis of sentinel lymph nodes for primary cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 2002;235:92-8
99. Tamiolakis D, Papadopoulos N, Venizelos J, wsp. Intraoperative Touch Imprint Cytological Analysis of Sentinel Lymph Nodes for the Presence of Metastases In Breast Cancer. *Onkologie* 2006;29:372-375
100. Tanis PJ, Boom RP, Schraffordt Koops HS, i wsp. Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer . *Ann Surg Oncol* 2001;8:222-6
101. Teal CB, Tabbara S, Kelly TA. Evaluation of Intraoperative Scrape Cytology for Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Breast Cancer .*The Breast J* 2007;13:155-157
102. Tew K, Irwing L, Matthews A, i wsp. Meta-analysis of sentinel lymph imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg.* 2005;12:173-180
103. Tresler P. Pathologic examination of the sentinel lymph node: what is the best method? *Breast J* 2006;12:143-51.
104. Wada N, Imoto S, Hasebe T, i wsp. Evaluation of intraoperative Frozen Section Diagnosis of sentinel Lymph nodes In Brest Cancer. *Jpn J Clin oncol* 2004;34:113-117
105. Wang YS, Ou-yang T, Wu J, i wsp. Comparative study of one-step nucleic acid amplification assay, frozen section, and touch imprint cytology for intraoperative assessment of breast sentinel lymph node in Chinese patients.- *Cancer Sci* 2012;103:1989-93
106. Weiss L, The pathobiology of metastasis within the lymphatic system. *Surg Oncol North Am* 1996; 5: 15-24

107. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W (red). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej –Curie, Warszawa 2008
108. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, i wsp. Changes in the 2003 American Joint committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. J Clin Oncol. 2005;55:84
109. Valdes Olmos RA, Rietbergen DD, Vidal-Sicart S, i wsp. Contribution of SPECT/CT imaging to radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, melanoma, and other solid cancers: from “open and see” to “see and open”. Q J Nucl Mol Imaging 2014;58:127-39
110. Van de Vrande S, Meijer J, Rijnders A, i wsp. The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. Eur J Surg Oncol 2009;35:276-80
111. Van der Wal BC, Butzelaar RM, Van der Meij S, i wsp. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2002;28:481-489
112. Van Diets PJ, Peterse HL, Borgstein PJ i wsp. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. Eur J Nucl Med 1999; 26: 43-49
113. Van Diest PJ, Torrens H, Borgstein PJ, i wsp. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes In Breast cancer. Histopathology 1999;35:14-18
114. Veronesi U, Paganelli G, Viale G i wsp. A randomised comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection In breast Cancer. N Eng J Med. 2003;349:546-553
115. Zalecenia postępowania diagnostyczno terapeutycznego w nowotworach złośliwych.-2013 Polska Unia Onkologii 2013

116. Zaorska-Rajca J, Chrapko B, Cholewiński W Limfoscintygrafia w onkologii – znaczenie w diagnostyce przedoperacyjnej. Wiad Lek 2005; 58: 9-10
117. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G i wsp. A randomized clinical trial on sentinel node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. Ann Surg 2008;247:207-213

13. Wykaz skrótów

AJCC Amerykański Komitet do Walki z Rakiem(American Joint Committee on Cancer)

ALND limfadenektomii pachowa (axillary lymph node dissection)

BI – RADS Breast Imaging-Reporting and Data System

BRCA 1 ludzki gen supresorowy znajdujący się na długim ramieniu 17 chromosomu w locus 17q21

BRCA 2 ludzki gen zlokalizowany na chromosomie 13

CS czerniak skóry

LEC komórka śródbłónka limfatycznego (lymphatic endothelial cell)

NPV Wartość predykcyjna ujemna

PPV Wartość predykcyjna dodatnia

RGP – rak gruczołu piersiowego

RP-PCR Reakcja łańcuchowa polimerazy przeprowadzona przez odwrotną transkryptazę

SNB biopsja węzła wartowniczego (sentinel node biopsy)

TP 53 białko, czynnik transkrypcyjny o własnościach supresora nowotworowego

UICC Unia na Rzecz Międzynarodowej Kontroli Raka (Union for International Cancer Control)

VEGF-c vascular endothelial growth factor c

VEGF-D vascular endothelial growth factor D

WW węzły wartownicze

14. Spis tabel, wykresów oraz rycin

Tabela 1.	20
Klasyfikacja pTNM raka piersi według VII edycji Klasyfikacji UICC (2009)	
Tabela 2.	23
Stopień zaawansowania raka gruczołu piersiowego według klasyfikacji pTNM	
Tabela 3.	28
Klasyfikacja oceny zaawansowania czerniaka skóry według TNM AJCC/UICC z 2010 roku. Kategorie systemu TNM	
Tabela .4	31
Klasyfikacja oceny zaawansowania czerniaka skóry według TNM AJCC/UICC z 2010 roku. Kategorie stopni zaawansowania	
Tabela 5.	39
Podział chorych na raka gruczołu piersiowego na grupy w zależności od wielkości guza pierwotnego (cecha T)	
Tabela 6.	40
Podział chorych na czerniaka skóry na grupy w zależności od grubości guza pierwotnego (cecha T)	
Tabela 7.	41
Podział grupy chorych na rpg w zależności od lokalizacji guza w piersi	
Tabela 8.	42
Podział grupy chorych na czerniaka skóry w zależności od	

lokalizacji guza pierwotnego.

Tabela 9. 52

Podział chorych na rgp w zależności od liczby zidentyfikowanych ww w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym.

Tabela 10. 56

Podział grupy chorych na rgp w zależności od liczby zidentyfikowanych ww w badaniu histopatologicznym ostatecznym.

Tabela 11. 59

Liczba ww z przerzutami odnalezionych w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym i ostatecznym w grupie chorych na rgp.

Tabela 12. 60

Liczba chorych na rgp, u których stwierdzono przerzuty do ww w badaniu śródoperacyjnym i ostatecznym.

Tabela 13. 67

Podział grupy chorych na cs w zależności od liczby zidentyfikowanych ww w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym.

Tabela 14. 71

Podział grupy chorych na cs w zależności od liczby zidentyfikowanych ww w badaniu histopatologicznym ostatecznym

Tabela 15. 73

Liczba ww z przerzutami odnalezionych w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym i ostatecznym w grupie

chorych na cs.

Tabela 16. 74

Liczba chorych na cs, u których stwierdzono przerzuty do ww w badaniu śródoperacyjnym i ostatecznym.

Wykres 1. 40

Podział grup chorych na rgp w zależności od wielkości guza pierwotnego (cecha T)

Wykres 2. 41

Podział chorych na czerniaka skóry na grupy w zależności od grubości guza pierwotnego (cecha T)

Wykres 3. 42

Podział grupy chorych na rgp w zależności od lokalizacji pierwotnego guza nowotworowego w piersi.

Wykres 4. 43

Podział grupy chorych na czerniaka skóry w zależności od lokalizacji pierwotnego guza nowotworowego.

Wykres 5. 44

Podział grupy chorych na czerniaka skóry w zależności od obecności owrzodzenia pierwotnego ogniska nowotworowego.

Wykres 6. 55

Porównanie liczby chorych na rgp z przerzutami do ww do liczby chorych bez przerzutów do ww w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym

Wykres 7. 56

Porównanie liczby odnalezionych ww u chorych na rgp w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym i ostatecznym	
Wykres 8.	63
Zależność liczby chorych na rgp z przerzutami do ww od wielkości guza pierwotnego.	
Wykres 9.	64
Zależność liczby chorych na rgp z przerzutami do ww od typu zróżnicowania histopatologicznego.	
Wykres 10.	65
Zależność liczby chorych na rgp z przerzutami do ww od lokalizacji pierwotnego ogniska nowotworowego.	
Wykres 11.	66
Porównanie liczby wszystkich chorych na rgp z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych do liczby chorych z przerzutami do węzłów chłonnych pozawartowniczych.	
Wykres 12.	69
Porównanie liczby chorych na cs z przerzutami do ww do liczby chorych bez przerzutów do ww w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym	
Wykres 13.	70
Porównanie liczby odnalezionych ww u chorych na cs w badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym i ostatecznym	
Wykres 14.	76
Podział grupy chorych na cs z przerzutami do ww w zależności od płci.	
Wykres 15.	77

Zależność liczby chorych na cs z przerzutami do ww od lokalizacji pierwotnego ogniska nowotworowego.

Wykres 16. 78

Liczba chorych na cs z owrzodzeniem pierwotnego ogniska nowotworowego i przerzutem do ww

Wykres 17. 79

Porównanie liczby chorych na cs z przerzutami do ww do grubości nacieku pierwotnego guza nowotworowego (cecha T).

Wykres 18. 80

Porównanie liczby wszystkich chorych na cs z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych do liczby chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych pozawartowniczych.

Rycina 1. 45

Podanie radiokoloidu śródskórnym nad guzem

Rycina 2. 45

Podanie znacznika – PatentBlau V® firmy Guerbet 25 mg/ml, wokół blizny po usuniętym ognisku pierwotnym czerniaka.

Rycina 3. 46

Wypreparowanie węzła wartowniczego.

Rycina 4. 47

Detekcja węzła wartowniczego przez powłoki przy użyciu sondy scyntylicyjnej .

Rycina 5. 48

Wypreparowanie węzła wartowniczego z jamy pachowej.

Rycina 6.	49
Gamma kamera służąca do śródoperacyjnej detekcji węzła wartowniczego.	
Rycina 7.	50
Pobrany węzeł chłonny wartowniczy.	
Rycina 8.	81
Przerzut raka gruczołu piersiowego do węzła chłonnego	
Rycina 9.	82
Przerzut raka gruczołu piersiowego do węzła chłonnego.	
Rycina 10.	83
Przerzut czerniaka skóry do węzła chłonnego	
Rycina 11. Przerzut czerniaka skóry do węzła chłonnego badanie immunohistochemiczne.	84