

Pomen zgodnje limfadenektomije pri bolnikih z melanomom

Marko Hočvar in Gašper Pilko

Kožni melanom je rak, katerega incidenca se je v zadnjih desetletjih najhitreje povečevala. Še pred desetletjem je bila povprečna starost ob postavitvi diagnoze manj kot 50 let, torej je ta rak prizadel najaktivnejši del populacije. Zgodnje oblike kožnega melanoma so ozdravljive s preprosto ekscizijo, medtem ko uspešnega zdravljenja napredovale bolezni kljub številnim raziskavam v zadnjih 30 letih žal še vedno ne poznamo. Praktično vsi bolniki z napredovalo boleznijo umrejo in po izgubi aktivnih let življenja je melanom na drugem mestu med vsemi tumorji.

Najpomembnejši prognostični dejavnik pri bolnikih z melanomom je prizadetost regionalnih bezgavk. Regionalni zasevki poslabšajo prognozo bolnikov za 30–50 % in približno dve tretjini teh bolnikov razvija sistemske zasevke. Zdravljenje regionalnih zasevkov je kirurško, z regionalno limfadenektomijo. Poseg je potencialno kurabilen, vendar gre pri tem za zelo heterogeno skupino bolnikov. Tisti z majhnim tumorskim bremenom (samo ena prizadeta bezgavka, majhen zasevek brez preraščanja kapsule bezgavke) imajo več kot 50-odstotno verjetnost za 5-letno preživetje, tisti z velikim tumorskim bremenom (več prizadetih bezgavk, veliki zasevki s preraščanjem kapsule bezgavke) pa imajo praktično enako slabo prognozo kot bolniki s sistemskimi zasevki.

Razumevanje, kakšen je pomen tumorskega bremena v regionalnih bezgavkah za prognozo bolezni, je bilo izhodišče za elektivne limfadenektomije pri bolnikih z lokaliziranim melanomom. Pri bolnikih s klinično negativnimi regionalnimi bezgavkami so ob eksciziji primarnega melanoma opravili še regionalno limfadenektomijo. S tem naj bi odstranili regionalne zasevke, preden dovolj zrastejo, da jih klinično zaznamo, in preden pride do sistemskega zasevanja. Dokaze, da je takšen pristop uspešen, so iskali zadnjih 40 let. Najprej so retrospektivne študije pokazale, da imajo bolniki z opravljeno regionalno limfadenektomijo za 20–30 % boljše 5-letno preživetje. S podaljšanjem sledenja bolnikov pa se je žal pokazalo, da se preživetje v resnici ne izboljša, ampak s posegom le prej odkrijemo zasevke (lead time bias). To so pozneje potrdile tudi štiri multicentrične prospektivne randomizirane študije. Največja (Intergroup melanoma trial) je nakazala, da nekaterim podskupinam bolnikov (melanomi na okončinah, debeli 1–2 mm) z elektivno limfadenektomijo lahko izboljšamo preživetje. Glavni problem pa ostaja dejstvo, da je teh bolnikov v celotni skupini bolnikov z melanomom malo in da večina (80 %) nima regionalnih zasevkov, torej so po nepotrebnem izpostavljeni posegu z veliko morbiditeto. Idealno bi bilo, če bi imeli na voljo dodatno metodo, s katero bi lahko ugotovili, pri katerih bolnikih so se že pojavili regionalni zasevki in jim lahko pomagamo z regionalno limfadenektomijo.

Pred 15 leti je Morton pri bolnikih z melanomom opisal biopsijo sentinel bezgavke, ki še najbolj ustreza omenjenim pogojem. Pri tej metodi namreč ob radikalni eksciziji primarnega melanoma odstranimo še tisto bezgavko/bezgavke, kamor se drenira limfa primarnega tumorja. Bezgavko nato natančno histološko pregledamo in tako smo sposobni dokazati že posamične melanomske celice. Metoda je takoj dobila številne zagovornike po vsem svetu in se je kot priporočena pojavila v številnih smernicah za obravnavo bolnikov z melanomom. Vrstile so se publikacije, ki so dokazovale njen prognostični pomen. Nekateri strokovnjaki pa so od vsega začetka previdno opozarjali, da je to še vedno kirurški poseg, navadno v splošni narkozi, z vsemi tveganji, ki jih to prinaša, in brez dokaza, da izboljša preživetje bolnikov. Sklicevali so se na negativne rezultate prospektivnih randomiziranih študij elektivne limfadenektomije. Da bi te dileme razrešili, je avtor metode Morton že v začetku 90. let začel z veliko prospektivno randomizirano študijo (MSLT-1) o vplivu biopsije sentinel bezgavke na preživetje bolnikov z melanomom. Študija je bila multicentrična, skrbno načrtovana; njeni rezultati so bili v NEJM objavljeni leta 2006. Glavni rezultat študije je bil negativen – bolnikom, ki imajo melanom, s biopsijo sentinel bezgavke ne izboljšamo preživetja. Kaj to pomeni? So imeli prav strokovnjaki, ki so ves čas opozarjali, da metoda ne bo izboljšala preživetja bolnikov in naj se zato ne uporablja? Odgovor ni preprost. Metoda biopsije sentinel bezgavke namreč brez dvoma najnatančneje napove prognozo bolnikov z melanomom. To je predpogoj za vključitev bolnikov v homogene skupine za različne klinične študije adjuvantnega zdravljenja, ki so nujne pri iskanju novega, uspešnejšega zdravljenja. Ob tem pa je treba opozoriti še na zelo pomembno dejstvo. Rezultati študije MSLT-1 so namreč pokazali, da imajo bolniki s pozitivno biopsijo sentinel bezgavke v povprečju manjše tumorsko breme kot bolniki, pri katerih odkrijemo regionalne zasevke klinično (1,4 prizadete bezgavke pri pozitivni biopsiji sentinel bezgavke proti 3,3 prizadete bezgavke pri limfadenektomiji zaradi klinično ugotovljenih regionalnih zasevkov). Ker je tumorsko breme v regionalnih bezgavkah nedvoumen prognostični dejavnik, ki ga upošteva tudi zadnja klasifikacija TNM, je zelo verjetno, da imamo podskupine bolnikov z melanomom, pri katerih biopsija sentinel bezgavke izboljša preživetje. Da bi preverili to hipotezo, smo analizirali podatke prospektivne baze podatkov, ki jo imamo na Onkološkem inštitutu od leta 2000 za vse bolnike z melanomom, pri katerih je bila napravljena ali biopsija sentinel bezgavke ali limfadenektomija. V bazi je prek 1000 bolnikov, v analizo pa smo zajeli 405 bolnikov, pri katerih je bila do leta 2007 opravljena limfadenektomija. Bolniki z negativno biopsijo sentinel bezgavke (skoraj 600) imajo odlično prognozo z več kot 85-odstotnim 5-letnim preživetjem in niso predmet te analize.

Bolnike smo za začetek razdelili na 4 skupine:

- bolniki z limfadenektomijo zaradi klinično ugotovljenih regionalnih zasevkov,
- bolniki z limfadenektomijo zaradi pozitivne biopsije sentinel bezgavke,
- bolniki z limfadenektomijo zaradi regionalnih zasevkov in z neznanim primarnim tumorjem (origo ignota),
- bolniki s sinhronim pojavom regionalnih zasevkov in primarnega tumorja.

Ugotovili smo, da gre za heterogene skupine, pri čemer imajo bolniki s sinhronim pojavom regionalnih zasevkov in primarnega tumorja daleč najslabšo prognozo, prognoza bolnikov z limfadenektomijo zaradi klinično ugotovljenih regionalnih zasevkov in tistih z limfadenektomijo zaradi pozitivne biopsije sentinel bezgavke pa se ne razlikuje (diagram 1).

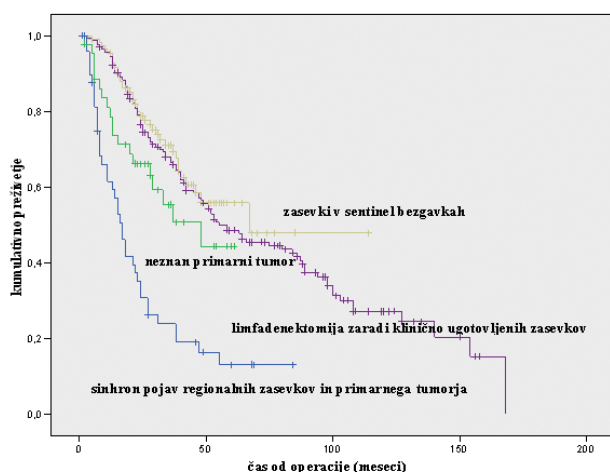


Diagram 1. Kumulativno preživetje bolnikov glede na zasevke v regionalnih bezgavkah.

Na prvi pogled torej tudi naša analiza ni pokazala razlike v preživetju med bolniki z limfadenektomijo zaradi klinično

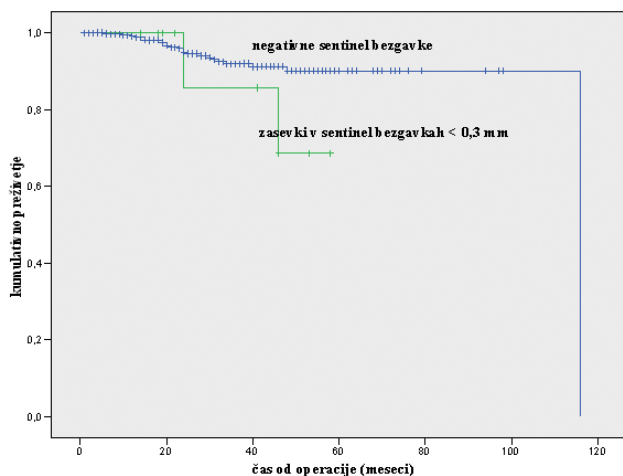


Diagram 2. Kumulativno preživetje bolnikov glede na velikost zasevkov v sentinel bezgavkah.

ugotovljenih regionalnih zasevkov in tistimi z limfadenektomijo zaradi pozitivne biopsije sentinel bezgavke. Poudariti pa je treba, da bolniki z limfadenektomijo zaradi pozitivne biopsije sentinel bezgavke niso povsem homogena skupina. O tem pričajo številne publikacije v zadnjih letih, ki dokazujejo, da ima približno četrtna bolnikov z zelo majhnim tumorskim bremenom v sentinel bezgavki (navadno manj kot 0,1–0,2 mm velike mikrometastaze) enako prognozo kot bolniki brez zasevkov v tej bezgavki. Analizirali smo naše bolnike z mikrometastazami v sentinel bezgavki in ugotovili, da se tudi pri približno 10 odstotkih naših bolnikov z mikrometastazami (< 0,3 mm) v sentinel bezgavkah preživetje ne razlikuje od preživetja bolnikov brez zasevkov v teh bezgavkah (diagram 2).

Na podlagi teh rezultatov smo postavili hipotezo: skupina bolnikov s pozitivno sentinel biopsijo je heterogena. V njej so tako bolniki, ki imajo zaradi zelo majhnega tumorskega bremena izrazito boljšo prognozo, kakor tudi bolniki, ki morajo imeti slabo prognozo. Ta druga podskupina »izniči« učenek podskupine z boljšim preživetjem na celotno skupino bolnikov s pozitivno sentinel biopsijo. To je tudi razlog, da se skupina kot celota po preživetju ne razlikuje od skupine bolnikov z limfadenektomijo zaradi klinično ugotovljenih regionalnih zasevkov.

Kot arbitrarno mejo za podskupino bolnikov s slabšo prognozo smo izbrali bolnike, ki so imeli v sentinel bezgavki zasevke, večje od 5 mm. Te zasevke namreč danes lahko odkrijemo že s predoperativnim ultrazvokom, torej takšni bolniki v resnici bolj spadajo v skupino bolnikov s sinhronim pojavom regionalnih zasevkov in primarnega tumorja, ki se je v naši analizi v resnici pokazala kot skupina z najslabšim preživetjem. Analiza preživetja treh različnih podskupin bolnikov s pozitivno biopsijo sentinel bezgavke je potrdila našo hipotezo (diagram 3).

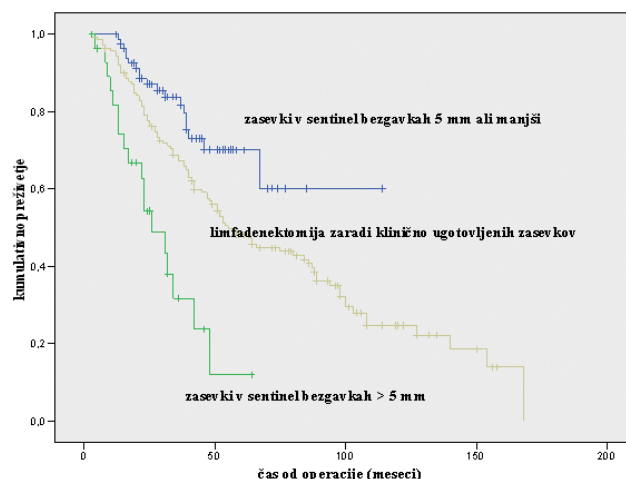


Diagram 3. Kumulativno preživetje bolnikov glede na velikost zasevkov v regionalnih bezgavkah.

Bolnikov z zasevki v sentinel bezgavki, ki so manjši kot 0,3 mm, je 10 %, tistih, ki imajo zasevke večje kot 5 mm, pa 25 %. Ko ti dve specifični podskupini pri analizi odstranimo iz celotne skupine bolnikov z limfadenektomijo zaradi pozitivne biopsije sentinel bezgavke, pride do statistično pomembne

razlike v preživetju bolnikov z limfadenektomijo zaradi pozitivne biopsije sentinel bezgavke in tistih z limfadenektomijo zaradi klinično ugotovljenih regionalnih zasevkov (diagram 4).

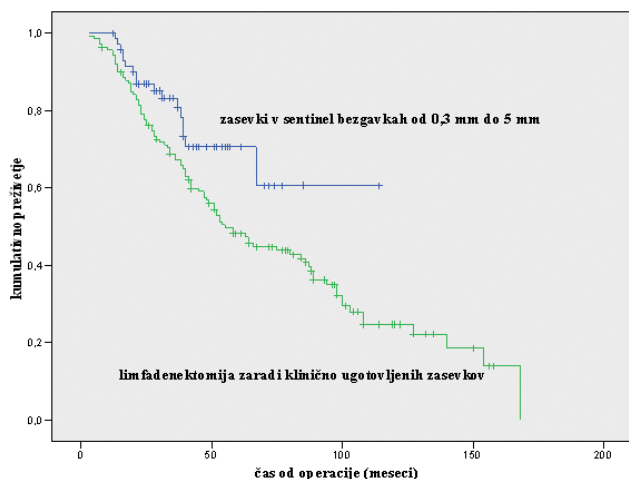


Diagram 4. Kumulativno preživetje bolnikov glede na velikost zasevkov v sentinel bezgavkah in klinično ugotovljenih zasevkih.

Rezultati naše analize tako potrjujejo, da biopsija sentinel bezgavke pri dveh tretjinah bolnikov vpliva tudi na preživetje. Zakaj tega ni pokazala raziskava MSLT-1? Razlogov je lahko več. Glavni je v dejstvu, da je bila ta raziskava načrtovana sicer zelo skrbno, vendar na podlagi izračunov preživetja bolnikov z melanomom, ki so zboleli pred letom 1990. Danes pa imamo podatke o tem, da se je vmes naravni potek bolezni pri bolnikih z melanomom spremenil. Bolnik z istimi prognozičnimi dejavniki ima danes skoraj za 20 % boljšo prognozo kot bolnik z istimi prognozičnimi dejavniki pred 20 letimi. Zato ima študija MSLT-1 premajhno statistično moč, da bi dokazala razlike v preživetju med bolniki z limfadenektomijo zaradi pozitivne biopsije sentinel bezgavke in tistih z limfadenektomijo zaradi klinično ugotovljenih regionalnih zasevkov. Ta razlika se je namreč zaradi splošnega izboljšanja prognoze obeh skupin bolnikov zmanjšala, zato bi bil potreben večji vzorec.

Biopsija sentinel bezgavke ostaja zelo pomemben del obravnave bolnikov z melanomom, ki nam daje poleg

najnatanejših prognozičnih informacij pri vseh bolnikih tudi terapevtsko prednost pri dveh tretjinah bolnikov z regionalnimi zasevki.

Viri

1. Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH, Pearson L, Balch CM, Soong SJ. Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: results of surgical treatment in 1319 patients. *Br J Surg.* 1982 Feb; 69 (2): 108–11.
2. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001 Aug 15; 19 (16): 3622–34.
3. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Ross MI, Jewell WR, Mihm MC, Barnhill RL, Wanebo HJ. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg.* 1996 Sep; 224 (3): 255–63.
4. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992 Apr; 127 (4): 392–9.
5. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, Lee JJ, Balch CM, Reintgen DS, Ross MI. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol.* 1999 Mar; 17 (3): 976–83.
6. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ; MSLT Group. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006 Sep 28; 355 (13): 1307–17.
7. van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C, Schäfer-Hesterberg G, Michej W, de Wilt JH, Rutkowski P, Verhoef C, Eggermont AM. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg.* 2008 Dec; 248 (6): 949–55.
8. Peric B, Zgajnar J, Besic N, Hocevar M. Changing biology of cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2008 Jun; 18 (3): 225–9.
9. Hocevar M, Peric B, Besic N, Zgajnar J. Different Natural Course of Disease in Patients With Melanoma. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 21.