

# Czy w czerniaku po dodatniej biopsji węzła wartowniczego należy wykonywać uzupełniającą limfadenektomię? Stanowisko na „nie”

Janusz Piekarski



*Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi*

Zdjęcie: archiwum

Limfadenektomia wykonywana u chorych na czerniaka skóry bezpośrednio po wykryciu przerzutu w węźle wartowniczym ma rzeczywisty wpływ na losy jedynie nielicznych chorych. Jest za to zabiegiem, który powoduje bardzo nasilone niekorzystne następstwa. Pytanie, które należy sobie zadać, brzmi: U jakiej liczby chorych doprowadzamy do powikłań, wykonując niepotrzebny dla nich zabieg, aby uratować nielicznych, którzy tego zabiegu potrzebują?

W preparatach pooperacyjnych po limfadenektomii z powodu przerzutów w węźle wartowniczym przerzuty w węzłach chłonnych niewartowniczych są wykrywane jedynie w 18–30% przypadków [1–4]. To oznacza, że podczas wcześniejszej biopsji węzła wartowniczego u 70–82% chorych usunięto wszystkie ogniska czerniaka w obrębie całego spływu chłonnego. Był to więc zabieg nie tylko diagnostyczny, ale również terapeutyczny. To oznacza, że u olbrzymiej większości chorych (nawet 80%) wykonanie limfadenektomii było niepotrzebne terapeutycznie. Było za to obciążone bardzo wysokim odsetkiem niekorzystnych następstw i powikłań. W przypadku limfadenektomii pachowej powikłania dotyczą 50% zabiegów, a w przypadku limfadenektomii pachwinowej – nawet 90% [5–7]. Tymi powikłaniami i niekorzystnymi następstwami są przede wszystkim: chłonnoktok, zakażenia rany, zaburzenia czucia oraz obrzęki chłonne. Zwłaszcza obrzęk chłonny jest niezwykle uciążliwy i właściwie nie poddaje się leczeniu.

U około 80% chorych z przerzutem do węzła wartowniczego nie ma więc potrzeby usuwania węzłów chłonnych. Nie ma co do tego wątpliwości. Ten zabieg jest wykonywany, bo na razie nie da się jasno określić, którzy chorzy należą do tych 80%, a którzy nie.

Taka sytuacja nie jest nowa w chirurgii czerniaka skóry. Przez dekady trwały dyskusje, czy u chorych z czerniakiem skóry o pośredniej grubości należy od razu po wycięciu ogniska pierwotnego wyciąć regionalne węzły chłonne, czy poczekać aż wystąpią w nich jawne klinicznie przerzuty i usunąć je dopiero wtedy. Za opóźnieniem limfadenektomii przemawiał fakt, że przerzuty do węzłów chłonnych występowały jedynie u mniejszości chorych i wykonywanie tego zabiegu u wszystkich chorych na czerniaka skóry narażało większość z nich na niepotrzebne, ale bardzo uciążliwe, powikłania. Z kolei za wykonywaniem limfadenektomii od razu przemawiało przeświadczenie, że jeżeli zabieg wykona się szybko, to zdąży się usunąć przerzuty z węzłów chłonnych, zanim zaczną być one źródłem przerzutów odległych. Jednak nie było metody, która pozwalałaby wskazać, u których chorych przerzuty do węzłów chłonnych już powstały. Dlatego rozważania co do wykonywania limfadenektomii dotyczyły wszystkich chorych. Rozwiązaniem problemu okazała się biopsja węzła wartowniczego, czyli metoda, która pozwalała na wykrycie niejawnych klinicznie przerzutów w węzłach chłonnych. Dzięki temu możliwe stało się wyselekcjonowanie

## Jak cytować:

*Piekarski J. Should a completion lymphadenectomy be performed after a positive biopsy of the sentinel node in melanoma? A vote for „no”. NOWOTWORY J Oncol 2019; 69: 71–74.*

tych chorych, u których limfadenektomia była nieuzasadniona. Natomiast u chorych, u których zidentyfikowano przerzuty do węzła wartowniczego, wiadomo było, że proces powstawania przerzutów drogą chłonną się już rozpoczął, i że wykonanie limfadenektomii ma sens [8, 9].

Wraz z upływem czasu i gromadzenia nowych danych klinicznych okazało się, że u większości chorych przerzuty do węzłów chłonnych występują jedynie w węzle wartowniczym. Wycięcie węzła wartowniczego usuwa całość nowotworu z regionalnych węzłów chłonnych. W związku z tym usuwanie pozostałych węzłów chłonnych nie ma sensu.

Problem, znów po dekadach ten sam, sprowadza się do pytań: W jaki sposób wskazać tych chorych, u których występują przerzuty do węzłów pozawartowniczych? Czy wykonywać limfadenektomię u wszystkich chorych z przerzutem do węzła wartowniczego, czy poczekać i wykonywać limfadenektomię tylko u tych, u których przerzuty w pozostałych węzłach chłonnych ujawnią się klinicznie? Jeżeli tak, czy nie pogorszymy chorym rokowania? Ewidentnie czekamy na metodę, która pozwoli na identyfikację tych osób, u których występują przerzuty do węzłów pozawartowniczych. Taka metoda pozwoliłaby oszczędzić większości chorych z przerzutem do węzła wartowniczego, niepotrzebnych następstw i powikłań po zabiegu.

Jednakże nasuwa się kolejne, równie ważne pytanie: Czy u tych 20% chorych, u których istnieją przerzuty w węzłach pozawartowniczych konieczne jest wykonanie limfadenektomii najszybciej jak to jest możliwe?

Istnieją dwie teorie rozprzestrzeniania się nowotworów litych. Pierwszą z nich, teorię „inkubatora” przypisuje się Williamowi Halstedowi. Pochodzi ona z przełomu XIX i XX wieku. Według niej przerzuty z ogniska pierwotnego przedostają się najpierw wyłącznie drogą chłonną do regionalnych węzłów chłonnych. Komórki nowotworowe rozmnażają się w obrębie tych węzłów chłonnych, ale nie przedostają się dalej. Następuje to dopiero wtedy, gdy liczba komórek nowotworowych osiąga masę krytyczną. Wówczas rozpoczyna się przerzutowanie drogą krwi do narządów odległych. Zgodnie z założeniami tej teorii, jeżeli udało by się w odpowiednim momencie usunąć węzły chłonne wypełnione przerzutami, zanim rozpocznie się powstawanie przerzutów odległych, zatrzymano by dalszy postęp choroby, osiągając wyleczenie [10].

Właśnie ta teoria była przyczyną dla której w pierwszej połowie XX wieku eskalowano rozległość zabiegów operacyjnych, wierząc że im bardziej rozległa będzie operacja, tym większe szanse, że uda się nowotwór wyciąć w całości i zapobiec powstaniu przerzutów odległych. Najlepszym przykładem były zabiegi wykonywane u chorych na raka piersi. Choć rozległość resekcji przybrała wręcz monstrualne rozmiary, to taka praktyka okazała się skuteczna jedynie u części chorych. W większości przypadków eskalowanie rozległości resekcji okazywało się nieskuteczne. Chore i tak umierały z powodu przerzutów odległych, a stopień okaleczenia zabiegiem chirurgicznym był nie do zaakceptowania.

Druga teoria rozprzestrzeniania się nowotworu to tak zwana teoria „markera”. Według niej przerzuty rozwijają się równoległe drogą krwionośną i drogą chłonną. Stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych świadczy jedynie o tym, że komórki nowotworowe posiadają fenotyp zdolny do przerzutowania i to, że proces ten już się rozpoczął [10].

Wiele wskazuje na to, iż u chorych na czerniaka oba scenariusze są prawdopodobne, ale występują w różnych proporcjach. Wśród chorych na czerniaka można wyróżnić 5 podstawowych grup chorych [11]. Pierwsze dwie grupy stanowią chorzy, u których nie doszło do powstania przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Większą z tych dwóch grup stanowią ci chorzy, u których nie doszło do rozprzestrzeniania się przerzutów ani do węzłów chłonnych ani do narządów odległych. U tych chorych wykonanie biopsji węzła wartowniczego przynosi prawdziwe informacje rokownicze, ale wykonanie limfadenektomii po biopsji nie przynosi żadnych korzyści. Drugą grupę stanowią chorzy, u których nie powstały przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych, jednak doszło do wystąpienia przerzutów drogą krwionośną do narządów odległych. U tych chorych ujemny wynik biopsji węzła wartowniczego przynosi fałszywie ujemne informacje rokownicze. Limfadenektomia nie ma uzasadnienia i nie zmienia losów chorych, u których i tak rozwijają się przerzuty odległe.

W pozostałych trzech grupach znajdują się osoby, u których powstały przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Największą grupą stanowią chorzy, u których bardzo wcześnie, przed resekcją ogniska pierwotnego, powstały jednocześnie przerzuty do węzłów chłonnych, jak i przerzuty odległe. U tych chorych biopsja węzła wartowniczego przynosi prawdziwe informacje rokownicze, ale wczesne wykonanie limfadenektomii – zaraz po uzyskaniu informacji, że węzeł wartowniczy zawiera przerzut – nie zmienia ich losów, ponieważ i tak istnieją już u nich przerzuty odległe, które decydują o czasie przeżycia.

Dwie ostatnie grupy tworzą te osoby, u których – zgodnie z teorią Halsteda – najpierw tworzą się przerzuty do węzłów chłonnych i dopiero z nich powstają przerzuty odległe. Do jednej grupy należą ci, u których niejawne klinicznie przerzuty w węzłach chłonnych dopiero po osiągnięciu rozmiarów przerzutów jawnych klinicznie zaczynają funkcjonować jako źródło przerzutów odległych. W takich przypadkach biopsja węzła wartowniczego przynosi prawdziwe informacje rokownicze. Wczesna limfadenektomia bezpośrednio po uzyskaniu potwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym nie ma uzasadnienia, ponieważ jej opóźnienie do czasu ujawnienia się przerzutów jawnych klinicznie jest bezpieczne. Natomiast wykonanie późnej limfadenektomii i usunięcie nowotworu z regionalnego splotu chłonnego uniemożliwia powstanie przerzutów odległych i kończy przebieg choroby.

Ostatnia grupa i jedyna, u której wczesne wykonanie limfadenektomii jest uzasadnione, to chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, które już na etapie przerzutów niejawnych klinicznie (wykrywanych tylko dzięki biopsji

węzła wartowniczego) mogą być źródłem przerzutów odległych. U takich chorych biopsja węzła wartowniczego przynosi prawdziwe informacje rokownicze, a wczesne wykonanie limfadenektomii może mieć kluczowe znaczenie dla dalszego przeżycia. Jest to jednak bardzo mała grupa chorych na czerniaka skóry [11]. Jeżeli dodamy do tego fakt, że u większości tych osób przerzuty znajdują się w węzłach wartowniczych i podczas biopsji węzła wartowniczego usuwane są wszystkie ogniska czerniaka, to grupa, w której wczesne wykonanie uzupełniającej limfadenektomii ma uzasadnienie, okazuje się jeszcze mniejsza.

Przedstawiony powyżej tok rozumowania okazuje się mieć potwierdzenie w przeprowadzonych dotychczas badaniach. W żadnym z randomizowanych badań wykonanych u chorych na czerniaka skóry, u których nie występowały jawne klinicznie przerzuty do węzłów chłonnych, wczesna limfadenektomia nie miała wpływu na czas przeżycia ogólnego. Dotyczy to zarówno ery przed wprowadzeniem do praktyki klinicznej biopsji węzła wartowniczego, jak i po jej wprowadzeniu [11]. Te obserwacje były powodem, dla którego podjęto dwa randomizowane badania kliniczne skierowane na ocenę tego, jak wczesna limfadenektomia wpływa na długość przeżycia chorych z przerzutami do węzłów wartowniczych.

Pierwsze z nich, badanie DeCOG-SLT, było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem trzeciej fazy, do którego włączono chorych z czerniakami skóry tułowia i kończyn, leczonych w 41 ośrodkach w Niemczech [12]. Pacjentów, u których stwierdzano przerzuty w węzłach wartowniczych, losowo przydzielano w stosunku 1:1 do dwóch ramion badania. W jednym ramieniu wykonywano limfadenektomię, a w drugim – chorych poddawano starannej obserwacji, polegającej na wykonywaniu co 3 miesiące badania USG regionalnych węzłów chłonnych. W tym ramieniu limfadenektomię wykonywano tylko u chorych, u których przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych ujawniły się klinicznie. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez przerzutów odległych. Na udział w badaniu ostatecznie zgodziło się 483 chorych. Po trzech latach obserwacji przeżycia bez przerzutów odległych były udziałem 74,9% chorych poddanych limfadenektomii i 77,0% chorych poddanych obserwacji. Różnica była nieistotna statystycznie ( $p = 0,87$ ). Podobnie wyglądały wyniki analizy przeżycia całkowitego. W grupie poddanych limfadenektomii po 3 latach żyło 81,2% chorych, a w grupie poddanych obserwacji 81,7% chorych. Różnica również nie była istotna statystycznie.

Drugie badanie, MSLT-II, było wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniem trzeciej fazy, w którego przebieg były zaangażowane 63 ośrodki [13]. Łącznie analizą czasu przeżycia do zgonu spowodowanego czerniakiem objęto 1934 pacjentów. Pacjenci z przerzutami w węzłach wartowniczych byli – podobnie jak w badaniu poprzednim – przydzielani losowo do grupy, w której wykonywano natychmiastowo uzupełniającą limfadenektomię lub do grupy, w której poddawano ich

obserwacji, a limfadenektomię wykonywano dopiero, gdy przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych ujawniły się klinicznie. W ramach obserwacji co 4–6 miesięcy wykonywano badanie USG regionalnego spływu chłonnego. Odsetek żyjących (*melanoma-specific survival*) po 3 latach w obu grupach był taki sam i wynosił 86,1%. Badacze stwierdzili, że odsetek przeżyć bez nawrotu choroby był wyższy w grupie poddanej natychmiastowej limfadenektomii niż w grupie poddanej obserwacji, ale było to spowodowane nawrotami w obrębie nieusuniętych regionalnych węzłów chłonnych a nie przerzutami odległymi. Różnica w przeżyciach wolnych od nawrotu choroby była na granicy istotności statystycznej ( $p = 0,05$ ) i nie przekładała się na odsetek przeżyć zależnych od czerniaka. Badacze podsumowali, że natychmiastowe wykonanie limfadenektomii po stwierdzeniu przerzutu w węzle wartowniczym polepszało wskaźniki kontroli regionalnej choroby i dostarczało informacji co do rokowania, ale jednak nie polepszało przeżyć zależnych od czerniaka.

Wyniki obu przytoczonych badań randomizowanych wzbudziły olbrzymie kontrowersje. Przeciwnicy wskazują na liczne ograniczenia użyteczności ich wyników, które przede wszystkim związane są ze zbyt krótkim czasem oceny przeżyć. Dlatego na zakończenie warto przytoczyć wyniki najnowszej metaanalizy opublikowanej w kwietniu 2019 roku w *Journal of Surgical Research* [4]. Badacze dokonali analizy losów 7966 pacjentów, którzy uczestniczyli w 12 badaniach. Obliczenia wykazały, że natychmiastowa limfadenektomia regionalna wykonywana po stwierdzeniu przerzutu w węzle wartowniczym znacząco statystycznie polepsza odsetek przeżyć wolnych od choroby po 3 latach (71,0% w porównaniu do 66,2% w grupie poddanych obserwacji;  $p = 0,02$ ) i po 5 latach (48,3% w porównaniu do 47,8%;  $p = 0,02$ ). Nie wykazano jednak istnienia różnicy w przeżyciach zależnych od czerniaka zarówno po 3, jak i po 5 latach (przeżycia 5-letnie: 68,4% w porównaniu do 69,8% w grupie poddanych obserwacji;  $p = 0,78$ ), jak również nie wykazano różnicy w przeżyciach całkowitych po 5 latach (68,2% w porównaniu do 78,9% w grupie poddanych obserwacji;  $p = 0,78$ ). Autorzy podsumowali, że natychmiastowa limfadenektomia regionalna wykonywana u chorych z przerzutem w węzle wartowniczym znacząco polepszała odsetek przeżyć wolnych od choroby po 3 i 5 latach, ale nie przekładała się na poprawę przeżyć zależnych od czerniaka ani przeżyć całkowitych [4].

Podsumowując przedstawione wyniki badań, wydaje się, że odpowiedź na pytanie: Czy wykonywanie limfadenektomii u chorych z przerzutami w węzle wartowniczym jest uzasadnione?, brzmi: Nie. Jednak ta odpowiedź musi zostać obwarowana co najmniej dwoma zastrzeżeniami.

Po pierwsze, wyniki badań zostały uzyskane w szczególnych warunkach, jakie stwarzają badania kliniczne. Te warunki nie zawsze są możliwe do odtworzenia w rzeczywistości. W przeprowadzonych badaniach klinicznych u chorych poddawanych obserwacji wykonywano regularne badania USG, aby chorobę jawną klinicznie wykryć jak najwcześniej. Jeżeli

nie ma możliwości prowadzenia regularnego nadzoru ultrasonograficznego, odstąpienie od limfadenektomii na rzecz obserwacji może nie być bezpieczne. Należy wówczas chorego zakwalifikować do limfadenektomii.

Po drugie, limfadenektomię należy wykonać, gdy u chorych występują inne czynniki mogące powodować limfadenopatię. Zwłaszcza, że może ona skutecznie zamaskować nawrót choroby pomimo prowadzenia starannego nadzoru ultrasonograficznego.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

#### **Janusz Piekarski**

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Klinika Chirurgii Onkologicznej

ul. Pomorska 251

92-213 Łódź

e-mail: Janusz.piekarski@umed.lodz.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 14 maja 2019 r.

#### **Piśmiennictwo**

- Schuitevoerder D, Bubic I, Fortino J i wsp. Patients with sentinel lymph node melanoma: who needs completion lymph node dissection? *Am J Surg* 2018; 215: 868–872.
- Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG i wsp. Microscopic tumor burden in sentinel node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4296–4303.
- Pasquali S, Mocellin S, Mozzillo N i wsp. Nonsentinel lymph node status in patients with cutaneous melanoma: results from multi-institution prognostic study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 935–941.
- Macedo FI, Fayne RA, Azab B i wsp. The role of completion lymphadenectomy in positive regional lymph nodes in melanoma: a meta-analysis. *J Surg Res* 2019; 236: 83–91.
- Guggenheim MM, Hug U, Jung FJ i wsp. Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 2008; 247: 687–693.
- Starz H, Balda BR, Kramer KI i wsp. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 2001; 91: 2110–2112.
- Pasquali S, Spillane AJ, de Wilt JH i wsp. Surgeon's opinions on lymphadenectomy in melanoma patients with positive sentinel nodes: a worldwide web-based survey. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4322–4329.
- Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early -stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999; 230: 453–463.
- Morton DL, Cochran AJ. The case for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of primary melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 151: 308–319.
- Faries MB. Completing the dissection in melanoma: increasing decision precision. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 585–587.
- Bartlett EK. Current management of regional lymph nodes in patients with melanoma. *J Surg Oncol* 2019; 119: 200–207.
- Leiter U, Stader R, Mauch C i wsp. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 757–767.
- Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ i wsp. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2211–2222.