



Postępowanie z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych u chorych na czerniaka w 2019 roku

Wojciech M. Wysocki^{1, 2, 3}, Piotr Rutkowski⁴

¹Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. A. Frycza-Modrzewskiego

²Redakcja Naukowa, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

³Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie

⁴Klinika Nowotworów Tkank Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Przez kilkanaście lat standard postępowania w przypadku obecności przerzutów czerniaka w regionalnych węzłach chłonnych polegał na usunięciu adekwatnej grupy węzłowej. W 2016 i 2017 roku opublikowano wyniki dwóch dużych, prawidłowo zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną, które zmieniły dotychczasowy sposób postępowania. Autorzy badania DeCOG-SLT wysunęli wniosek, że odstąpienie od uzupełniającej limfadenektomii w przypadku niewielkiego ogniska przerzutu czerniaka w wartowniczym węzle chłonnym (średnica przerzutu ≤ 1 mm) nie wiąże się z pogorszeniem szans na przeżycie 3 lat (pod względem zarówno całkowitego czasu przeżycia, jak i czasu przeżycia do wystąpienia przerzutów odległych). Wyniki badania MSLT-II były podobne. Na podstawie wyników obu tych badań American Society of Clinical Oncology (ASCO) oraz Society of Surgical Oncology (SSO) przedstawiły w 2018 roku wspólne rekomendacje dotyczące m.in. aktualnych wskazań do uzupełniającej limfadenektomii.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2019; 4, 3–4: 141–144

Słowa kluczowe: czerniak, SNB, uzupełniająca limfadenektomia

Wprowadzenie

Przez kilkanaście lat standard postępowania w przypadku obecności przerzutów czerniaka w regionalnych węzłach chłonnych (zarówno potwierdzonych klinicznie/cytologicznie, jak i za pomocą biopsji węzła chłonnego wartowniczego) polegał na usunięciu adekwatnej grupy węzłowej. Na przykład w rekomendacjach Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) zasadę tę sformułowano następująco: „trzeba doszczętnie usunąć węzły chłonne wówczas, gdy stwierdza się przerzut w wartowniczym węzle chłonnym lub klinicznie stwierdza się obecność przerzutów (tj. stopień IIIB lub IIIC)” [1]. Siłę tego zalecenia SEOM określiło jako A (mocne), zaś podstawę dowodową jako 2A. Zatem przesłanki naukowe do takiego postępowania w chwili publikacji rekomendacji nie

budziły wątpliwości. Tę strategię zgodnie potwierdzały ówczesne zalecenia innych organizacji, w tym krajowe zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [2].

W 2016 i 2017 roku opublikowano wyniki dwóch dużych, prawidłowo zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną, które zmieniły dotychczasowy sposób postępowania i spowodowały zmianę treści rekomendacji klinicznych – zarówno światowych, jak i krajowych [3, 4]. Podstawą do podjęcia przywołanych badań były dostępne w piśmiennictwie medycznym dane sugerujące, iż uzupełniająca limfadenektomia (*completion lymph node dissection* – CLND) – czyli limfadenektomia wykonana w następstwie potwierdzenia przerzutu w wartowniczym węzle chłonnym – w pewnej grupie chorych nie przynosi dodatkowej korzyści pod względem

Jak cytować:

Wysocki WM, Rutkowski P. *Management of metastases in regional lymph nodes in melanoma patients in 2019.* NOWOTWORY J Oncol 2019; 69: 108–110.

czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z limfadenektomią terapeutyczną (*therapeutic lymph node dissection* – TLND) [5]. Ponadto odnotowano – zarówno w małych, jak i w dużych grupach chorych – że praktyka postępowania klinicznego istotnie odbiega od akademickiego kanonu w przypadku m.in. obecności przerzutu w wartowniczym węźle chłonny [6, 7]. Na przykład w grupie około 125 000 chorych na czerniaka poddanych w USA biopsji węzła chłonnego wartowniczego (w okresie od 2002 do 2012 roku), przerzut w tym węźle stwierdzono u około 25 000 chorych. Jednak uzupełniającą regionalną limfadenektomię wykonano wyłącznie u około 13 000 chorych, co stanowiło nieco ponad połowę (56%) wszystkich, u których zgodnie z powszechnie wówczas akceptowanymi wskazaniami zabieg ten powinien być przeprowadzony [7].

Badanie DeCOG-SLT

Pierwsze badanie, które zmieniło praktykę kliniczną, zostało zaprojektowane w Niemczech i przeprowadzone w 41 tamtejszych ośrodkach leczenia nowotworów skóry, w okresie od 2006 do 2014 roku [3]. Do badania włączono 483 chorych na czerniaka tułowia lub kończyn z przerzutem w wartowniczym węźle chłonny (kryteria naboru przedstawiono w tabeli I).

Uczestników badania przydzielono losowo do dwóch porównywanych grup: 242 chorych zakwalifikowano do uzupełniającej limfadenektomii, a 241 – wyłącznie do obserwacji z użyciem ścisłej kontroli ultrasonograficznej odnośnej grupy węzłowej. Należy podkreślić, że około 2/3 uczestników miało w wartowniczym węźle chłonny niewielki przerzut – o średnicy ≤ 1 mm. Mediana okresu obserwacji wynosiła 35 miesięcy. Odsetek osób przeżyjących 3 lata bez przerzutów odległych wyniósł 77,0% (90% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 71,9–82,1) w grupie chorych poddanych obserwacji oraz 74,9%

(95% CI: 69,5–80,3) w grupie chorych, u których wykonano uzupełniającą limfadenektomię. Całkowity odsetek osób przeżyjących 3 lata wyniósł 81,7% (90% CI: 76,8–86,6) w grupie obserwacji oraz 81,2% (95% CI: 76,1–86,3) w grupie uzupełniającej limfadenektomii. Niewielkie różnice odsetkowe pod względem obu punktów końcowych nie miały charakteru znamiennego. Autorzy badania – dostrzegając jego słabość wynikającą ze zbyt małej liczby uczestników w stosunku do liczby zamierzonej (*underpowered*) – wysunęli wniosek, że odstąpienie od uzupełniającej limfadenektomii w przypadku niewielkiego ogniska przerzutu czerniaka w wartowniczym węźle chłonny (średnica przerzutu ≤ 1 mm) nie wiąże się z pogorszeniem szans na przeżycie 3 lat (zarówno pod względem całkowitego czasu przeżycia, jak i czasu przeżycia do wystąpienia przerzutów odległych). Wniosek ten – w badaniu typu *non-inferiority* – wydaje się uprawniony [3].

Badanie MSLT-II

Drugie z przywołanych wyżej badań – MSLT-II – przeprowadzono głównie w USA, w latach 2004–2014, włączając do udziału podobną grupę pacjentów, jak miało to miejsce w badaniu niemieckim. Istotną cechą różniącą oba badania był fakt, iż do MSLT-II włączono również chorych na czerniaka skóry obszaru głowy i szyi [4]. Badanie miało charakter wieloośrodkowy, przeprowadzono je z randomizacją i grupą kontrolną. Jego celem było porównanie wyników uzupełniającej limfadenektomii po wycięciu węzła wartowniczego zawierającego przerzut czerniaka w zestawieniu z wyłączną obserwacją (bez uzupełniającej limfadenektomii). Warto podkreślić, że mediana wielkości ogniska przerzutowego w wartowniczym węźle chłonny u uczestników badania wynosiła około 0,65 mm, a u przeszło 2/3 chorych wielkość tego ogniska nie przekraczała 1 mm. Po 3 latach nie

Tabela I. Kryteria naboru do badania DeCOG-SLT

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Pierwotny czerniak skóry tułowia lub kończyn	Czerniak zlokalizowany w obrębie głowy i szyi
Wiek pacjenta: 18–75 lat	Guzki satelitarne/ <i>in transit</i>
Grubość czerniaka wg Breslawa ≥ 1 mm	M1
SLB + (mikroprzerzut oraz izolowane komórki nowotworowe)	Makroprzerzut (przerwanie torebki przez nacieki czerniaka)

SLB + – pozytywny wynik biopsji węzła chłonnego wartowniczego (*sentinel node biopsy*); M1 – obecne przerzuty odległe (cecha M według klasyfikacji TNM)

Tabela II. Wyniki badań DeCOG-SLT i MSLT-II, w których porównano CLND z wyłączną obserwacją po biopsji węzła wartowniczego i potwierdzeniu przerzutu

Badanie	Liczba chorych	Mediana czasu obserwacji	Wyniki (obserwacja vs. CLND)
Leiter i wsp. DeCOG-SLT [3]	483	34 miesiące	OS HR 1,02, p = 0,95 10-letnie OS 62,6% vs. 61,9% RFS HR 0,959 DMFS HR 1,19 10-letnie DMFS 55,8% vs. 55,5%
Faries i wsp. MSLT-II [4]	1755	43 miesiące	MSS HR 1,08, p = 0,42 DMFS HR 1,1 obserwacja 63% vs. DFS CLND 68%

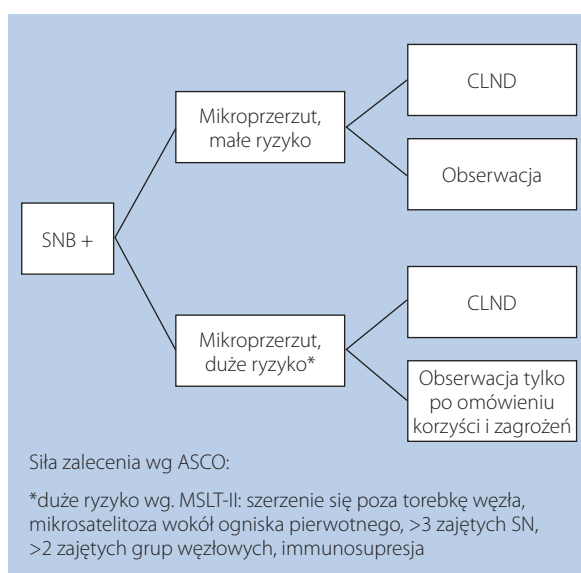
CLND – limfadenektomia uzupełniająca (*completion lymph node dissection*); DFS – czas do nawrotu choroby (*disease-free survival*); DMFS – czas do wystąpienia przerzutów odległych (*distance metastases-free survival*); HR – współczynnik ryzyka (*hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (*overall survival*); RFS – odsetek przeżyć wolnych od nawrotu choroby (*relapse-free survival*); MSS – stabilność mikrosatelitarna (*microsatellite stability*)

stwierdzono znamiennej różnic pomiędzy porównywanymi grupami pod względem czasu przeżycia z uwzględnieniem czerniaka jako przyczyny zgonu (86,13% vs. 86,12%; $p = 0,43$). Autorzy tego badania zaobserwowali graniczną znamienność ($p = 0,05$) pod względem odsetka chorych przeżyjących 3 lata bez objawów choroby na korzyść grupy poddanej uzupełniającej limfadenektomii (68% vs. 63%), co wynikało z lepszej kontroli miejscowej po tym czasie w grupie chorych poddanych limfadenektomii (92% vs. 77%; $p < 0,001$). Zarazem autorzy wykazali kilkukrotnie większe ryzyko obrzęku chłonnego w grupie poddanej uzupełniającej limfadenektomii w porównaniu z grupą poddaną wyłącznie biopsji węzła wartowniczego i obserwacji (24,1% vs. 6,3%; $p < 0,001$). Autorzy badania MSLT-II postawili wniosek, iż uzupełniająca limfadenektomia zwiększa co prawda odsetek kontroli miejscowej, ale nie wpływa na poprawę przeżywalności z uwzględnieniem przyczyny zgonu. Przyczynia się natomiast do istotnego wzrostu częstości występowania poważnego powikłania, jakim jest obrzęk chłonny kończyny. Z tego względu rekomendowali ograniczenie wskazań do uzupełniającej limfadenektomii u chorych o charakterystyce klinicznej, która odpowiadała charakterystyce uczestników badania (przede wszystkim mała masa przerzutu w wartowniczym węzle chłonnym) [4].

W tabeli II przedstawiono podsumowanie wyników obu badań – DeCOG-SLT i MSLT-II. Oba cytowane badania potwierdziły podstawową rolę prognostyczną biopsji węzła wartowniczego.

Podsumowanie

Na podstawie wyników obu przedstawionych wyżej badań American Society of Clinical Oncology (ASCO) oraz Society of Surgical Oncology (SSO) przedstawiły w 2018 roku wspólne rekomendacje dotyczące m.in. aktualnych wskazań do uzupeł-



Rycina 1. Sposób postępowania w przypadku dodatniego wyniku biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka (opracowano na podstawie zaleceń wspólnych ASCO i SSO z 2018 roku [8])

niającej limfadenektomii [8]. Zalecany w tych rekomendacjach sposób postępowania przedstawiono na rycinie 1.

Obserwacja kliniczna jako opcja postępowania może być jednak stosowana wyłącznie u chorych z niewielkim ogniskiem przerzutu w wartowniczym węzle chłonnym (średnica przerzutu nie przekracza 1 mm), nieobciążonych innymi czynnikami rokowniczymi, które mogą zwiększać ryzyko obecności przerzutów czerniaka w pozawartowniczych węzłach chłonnych (średnica ogniska przerzutowego w wartowniczym węzle chłonnym, liczba zajętych wartowniczych węzłów chłonnych, grubość/obecność owrzodzenia w zmianie pierwotnej) [9].

Także w polskich rekomendacjach dotyczących czerniaka, opublikowanych w 2017 i 2019 roku, przedstawiono – jako dopuszczalny sposób postępowania – obserwację ze ścisłym monitorowaniem ultrasonograficznym obszaru spływu chłonnego po biopsji wartowniczego węzła chłonnego, która potwierdzała obecność niewielkiego przerzutu czerniaka [10, 11]. Autorzy rekomendacji wspólnych ASCO i SSO podkreślają, że w przypadku obserwacji niezbędny jest ścisły – co 4–6 miesięcy – nadzór ultrasonograficzny nad regionalnymi węzłami chłonnymi (siła rekomendacji wg ASCO – mocna) [8].

W praktyce klinicznej rola uzupełniającej limfadenektomii jest stopniowo ograniczana i indywidualizowana, niemniej każdy chory, u którego odstąpiono od tego zabiegu, musi być poddany ścisłemu nadzorowi, obejmującemu również ocenę ultrasonograficzną regionalnego spływu chłonnego co 3–4 miesiące. Ponadto chorych należy skonsultować pod kątem możliwości wdrożenia systemowego leczenia uzupełniającego [11]. Zagadnienie to opisano w innym artykule niniejszego zeszytu: *Nowotwory. Journal of Oncology*.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Wojciech M. Wysocki

Krakowska Akademia im. A. Frycza-Modrzewskiego
 Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu
 ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1
 30-705 Kraków
 e-mail: wwyssocki@mp.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 23 lipca 2019 r.

Piśmiennictwo

- Berrocal A, Arance A, Espinosa E i wsp. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17 (12): 1030–1035.
- Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A i wsp. Czerniak skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku. *Onkol Prakt Klin Edu*. 2015; 1 (1): 37–53.
- Leiter U, Stadler R, Mauch C. German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). 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 (6): 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 (23): 2211–2222.
- Nowecki ZI, Rutkowski P, Michej W. The survival benefit to patients with positive sentinel node melanoma after completion lymph node

- dissection may be limited to the subgroup with a primary lesion Breslow thickness greater than 1.0 and less than or equal to 4 mm (pT2-pT3). *Ann Surg Oncol*. 2008; 15 (8): 2223–2234.
6. Erickson JL, Velasco JM, Hieken TJ. Compliance with melanoma treatment guidelines in a community teaching hospital: time trends and other variables. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15 (4): 1211–1217.
 7. Chu BS, Koffi W, Hoehn RS i wsp. Improvement and persistent disparities in completion lymph node dissection: Lessons from the National Cancer Database. *J Surg Oncol*. 2017; 116 (8): 1176–1184.
 8. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB i wsp. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (4): 399–413.
 9. NCCN Guidelines. Melanoma version 2.2019.
 10. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A i wsp. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract*. 2017; 13: 241–258.
 11. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A i wsp. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract*. 2019; 15: 1–19.