

Varovalna bezgavka pri malignem melanomu Sentinel node in malignant melanoma

Marko Snoj

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Povzetek: Odstranitev varovalne bezgavke (sentinel node) pri bolnikih z malignim melanomom je novejši diagnostični postopek, pri katerem na osnovi ene same odstranjene bezgavke sklepamo o prizadetosti drugih v istem bezgavčnem bazenu. Postopek omogoča zmanjševanje iatrogene morbiditete. Opisana sta postopek in tehnika. Odstranitev varovalne bezgavke bi lahko bila danes standardna metoda pri melanomih, debelejših od 1mm.

Ključne besede: melanom; bezgavka, odstranitev

Abstract: The sentinel node biopsy in the patients with malignant melanoma is a novel diagnostic procedure which allows to assess the metastatic spread in the lymph nodes of one lymphatic region by removing only one lymph node. This procedure reduces iatrogenic morbidity. The article gives the description of the procedure and techniques applied. The sentinel node biopsy could become a standard treatment method in patients with a melanoma of more than 1 mm in depth.

Key words: melanoma; lymph node excision

Uvod

Maligni melanom je bolezen, katerega incidenca v zadnjem času hitro narašča. Ker je bolezen razmeroma razširjena in ima, neizdravljena, slabo prognozo, je vsaka nova metoda zdravljenja, ki bi izboljšala rezultate dobrodošla. Kljub temu da smo odgovorili na številna, še nedavno nejasna vprašanja o kirurškem zdravljenju lokalizirane in lokalno napredovale bolezni, rezultati zdravljenja še zdaleč niso zadovoljivi. Danes tudi vemo, kolikšna je vloga radioterapije in kasneje imuno in kemoterapije. Vendar rezultati tudi takšnega zdravljenja pogosto niso bili ohrabrujoči,

saj dostikrat niso izboljšali preživetja ali pa so ga, vendar niso zagotovili zadostne kvalitete življenja.

Eno od pomembnih vprašanj, ki ga v zdravljenju malignega melanoma že zelo dolgo raziskujemo, je, kakšno vlogo ima odstranitev regionalnih bezgavk. Odgovor nanj so mnogi poskušali najti tako, da so pri teh bolnikih preučevali zlasti dva dejavnika - preživetje ter kakovost življenja. Jasno je, da je bila prva pomembnejša.

Pomen zajetosti regionalnih bezgavk z metastazami malignega melanoma

Za večino tumorjev čvrstih tkiv, vključno z melanomom, je najmočnejši napovedni dejavnik preživetja prisotnost ali odsotnost metastaz v

Naslov avtorja: prof. dr. Marko Snoj, Onkološki inštitut, Oddelek za onkološko kirurgijo, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija. Tel: 061 323 063 int. 44-23; E-pošta: msnoj@onko-i.si

regionalnih bezgavkah. Prisotnost zasevkov v bezgavkah pri melanomskih pacientih zmanjša petletno preživetje približno za 40%.¹

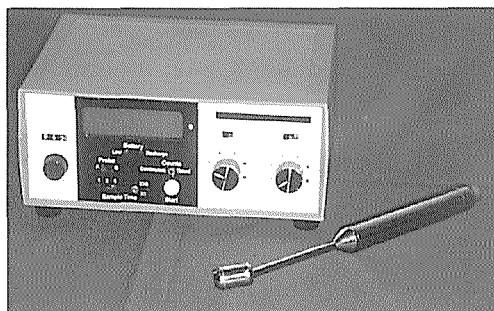
S številnimi analizami, ki so bile utemeljene na različnih populacijah, ostane status bezgavk tisti najmočnejši faktor, ki napoveduje preživetje in ponovitev. Dejavniki, ki se nanašajo na primarni tumor, kot so debelina po Breslowu, ulceracija, primarna mesta, spol in ostale, lahko prištejemo k temu prognostičnemu modelu samo in potem, ko smo že ugotovili status bezgavk.¹ Zato je bilo jasno, da odstranitev prizadetih bezgavk lahko izboljša preživetje kot tudi kvaliteto življenja pri bolnikih z malignim melanomom.¹⁻³

Seveda je kirurg lahko opravil poseg pri bolnikih, kjer je zasevke v bezgavkah lahko spoznal (bezgavke so "klinično pozitivne"), ker so bile povečane ali pa so bili zasevki v njih citološko dokazani. V takih primerih govorimo o terapevtskih odstranitvah bezgavk (TLND-therapeutic lymph node dissection).

Vseskozi pa se je v onkološki kirurgiji postavljalo vprašanje, kako določiti in spoznati tiste bolnike, pri katerih obstajajo zasevki v bezgavkah, vendar niso tipljivi ali dokazljivi z metodami slikovnega prikaza. Tako se je zgodovinsko najprej razvil koncept elektivne disekcije bezgavk (ELND- elective lymph node dissection), to je odstranitve bezgavk takoj ob odstranitvi primarnega tumorja, četudi niso bile tipljivo povečane ali zasevki v njih citološko dokazani. Sprva se je ta poseg izvajal pri vseh bolnikih ne glede na debelino tumorja in kmalu so prišli do ugotovitve, da lahko samo pri približno 20% pacientov, pri katerih so bile bezgavke klinično negativne, kasneje v njih mikroskopsko dokažemo metastaze.^{1,4} Torej je bila elektivna disekcija pri 80% takšnih bolnikov odveč in je kljub enakemu preživetju puščala velike iatrogene posledice, kot so limfedem, težka gibljivost okončin, bolečine v okončinah, kar je bilo zlasti izraženo po ileoingvinalni in v manjši meri po aksilarni disekciji. Seveda so bili ti neželeni stranski učinki po teh operacijah preveliki, da bi opra-

vičevali apriorno disekcijo klinično negativnih bezgavk. Zato so bile opravljene številne študije, ki so poskušale odgovoriti, pri katerih prognostičnih dejavnikih je še potrebno narediti elektivno disekcijo bezgavk.

Številne retrospektivne študije, ki so vključevale velika števila pacientov, niso dale konsistentnih rezultatov vrednosti elektivne disekcije bezgavk.⁴ Nekatere so dokazale povečano preživetje, druge pa ne. Prav tako prospektivne randomizirane študije niso prikazale prednosti elektivne disekcije bezgavk pri preživetju, razen pri eni študiji, ki je bila opravljena v IMC (Intergroup Melanoma Committee), kjer se je pokazalo boljše preživetje pri podgrupi bolnikov, ki so bili mlajši od 60 let, z melanomom debeline 1 - 2 mm.⁴



Slika 1. Aparat in sonda za intraoperativno merjenje radioaktivnosti.

Figure 1. Apparatus for intraoperative measurement of radioactivity.

Da bi se izognili neposredni in nepotrebni disekciji bezgavk, moramo poznati tudi biologijo tumorja. Pri tanjših malignih melanomih pod 1 mm je verjetnost pojava metastaz v bezgavkah zelo majhna, med 2 - 4 %, prav tako je majhna verjetnost oddaljenih zasevkov. Pri takšnih bolnikih elektivna disekcija ne zagotavlja nobene prednosti. Pri bolnikih, ki imajo melanom z debelino 1 - 4 mm je povečana možnost (do 60%) pojava okultnih regionalnih metastaz, vendar imajo majhno možnost (manj od 20%) za oddaljene zasevke. Torej bi takšni bolniki lahko imeli nekakšno korist od elektivne disekcije bezgavk. Bolniki z več kot

4 mm debelimi melanomi, imajo seveda veliko možnost za regionalne mikrometastaze v bezgavkah (nad 60%), obenem pa pri njih obstaja veliko tveganje okultno oddaljenih zasevkov pri začetnem pregledu. Takšni bolniki preživljajo slabo zaradi oddaljenih metastaz in pri njih ni v ospredju regionalna bolezen.^{1,4} Zato je po upoštevanju teh podatkov jasno, da bi potrebovali takšno metodo, ki bi z najmanjšim možnim posegom in majhno posledično morbiteteto lahko klinično ugotovila skrite metastaze v regionalnih bezgavkah ter da bi na podlagi ugotovitev lahko odločala o načinu zdravljenja bolnikov. Takšna metoda bezgavčnega ugotavljanja razsoja (nodal staging) je metoda odstranjevanja varovalne bezgavke ali s tujko 'sentinel node'.

Koncept varovalne bezgavke

Varovalna bezgavka je prva bezgavka na primarni poti limfatične drenaže iz tumorja. Z odstranitvijo te bezgavke lahko sklepamo na status vseh ostalih bezgavk v limfatičnem bazenu. Torej, če je prva varovalna bezgavka negativna, potem lahko sklepamo, da so vse ostale bezgavke v tem bazenu negativne.

Metodo je uvedel pred 20 leti Ramon Cabanas⁵ pri raku penisa, vendar je za dalj časa utonila v pozabo tako, da je šele Morton leta 1992⁶ pokazal, da je metoda uporabna pri malignem melanomu. Koncept varovalne bezgavke je danes uporaben pri zdravljenju raka penisa in pri malignem melanomu kot tudi pri raku dojke, raku ščitnice ter pri nekaterih gastrointestinalnih rakih, predvsem raku širokega črevesa. Z odstranitvijo ene same, to je varovalne bezgavke se izognemo popolni odstranitvi bezgavk, ki jo opravimo samo v primeru, če je ta varovalna bezgavka (sentinel node) zajeta z zasevki (pozitivna).

Tehnika odstranitve varovalne bezgavke

Metoda odstranitve varovalne bezgavke pri malignem melanomu sestoji iz treh delov. Najprej naredimo limfatični 'mapping' (lymphatic mapping); to je prikaz poteka limfe z mesta primarnega tumorja v regionalne bezgavke. Te so lahko tudi v več bazenih, zlasti kadar je melanom lokaliziran na trupu. Sledi kirurški postopek, pri katerem izrežemo prikazano varovalno bezgavko, in na koncu še poseben patohistološki postopek, pri katerem patolog naredi večje število rezin ter obarva bezgavko s posebnimi imunohistokemičnimi barvili, tako da bi lahko odkril tudi mikrometastaze. Obstaja več različnih postopkov. Pri nas uporabljamo takšnega, kot ga uporabljajo nizozemski avtorji.⁷



Slika 2. Odstranjena varovalna bezgavka.
Figure 2. Removed sentinel node.

Cilj limfatičnega 'mappinga' je, da prikažemo varovalno bezgavko ali več varovalnih bezgavk, če se te nahajajo v več bezgavičnih bazenih. Varovalne bezgavke lahko prikazujemo na dva načina. Prva možnost, ki je tudi bila najprej uporabljena, je z modrilom, ki ga vbrizgamo v bližino tumorja ali v bližino brazgotine po odstranitvi tumorja. Nato previdno izprepariramo pripadajoči limfatični bazen in poskušamo najti modro mezo-govnico, ki poteka iz smeri tumorja v prvo bezgavko, v katero se ta vliva in je običajno tudi modra.⁷ Ta bezgavka je varovalna bezgavka. Druga

možnost je, da bolniku v bližino tumorja ali pooperativne brazgotine vbrizgamo radioaktivni, s Tehnecijem 99 označen nanokoloid, ki ima zelo nizko aktivnost.^{7,8} Bolnika po določenem časovnem presledku pregledamo z gama kamero in ugotavljamo, v katere bezgavčne bazene odteka mezza. Prikažemo tudi prvo bezgavko, ki se polni z radioaktivnim koloidom. To je varovalna bezgavka. Lahko jo označimo tudi na koži, da bi jo kasneje lahko kirurško odstranili. Ta metoda je še posebno uporabna pri lokalizaciji melanoma na trupu, saj lahko melanomi na trupu metastazirajo vsaj v 4 bezgavčne bazene, ki bi jih morali pri metodi z modrilom kirurško preiskati. Če pa naredimo prej limfoscintigrafijo, potem točno vemo, v kateri bezgavčni bazen ali bazene odteka limfa in tako eksploriramo samo prizadete bazene. Nekateri avtorji uporabljajo tudi kombinirano metodo tako, da dan pred operacijo opravijo limfoscintigrafsko preiskavo. Med samo operacijo pa naredijo limfatični 'mapping' še z modrilom. Na tak način je možnost lažno negativnega izvida še zmanjšana.⁷

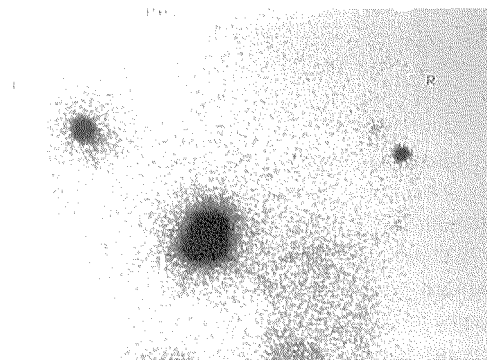
Kirurški postopek sestoji iz reza nad prizadetim limfatičnim bazenom. Preparacija mora biti zelo pazljiva, saj so mezzgovnice zelo nežne, drobne. Če uporabljamo metodo z modrilom, potem istočasno tudi vbrizgamo modrilo intradermalno na mesto tumorja ter po nekaj minutah zarežemo nad pripadajočim limfatičnim bazenom. Izprepariramo mezzgovnico, ki je do prve bezgavke modro obarvana. To bezgavko odstranimo. Če uporabljamo metodo z radioaktivnim označevanjem, potem moramo s posebno sondo za intraoperativno merjenje slediti področju, na katerem je radioaktivnost najmočnejša. Na tem mestu je tudi kožna oznaka, ki je bila narejena že med pregledom z gama kamero. Zarežemo kožo ter sledimo najmočnejšemu signalu. S sondo se približamo tudi aktivni bezgavki, ki jo odstranimo. Postopek lahko ponovimo tudi v drugih limfatičnih bazenih, če je več varovalnih bezgavk. Varovalna bezgavka je lahko

zelo majhna, samo 2 mm, lahko pa presega tudi 5 cm. Aferentne in eferentne limfatične kanale ligiramo, prav tako nastalo votlino obliteriramo s šivi, tako da se ne bi tvoril serom. Drenaža običajno ni potrebna.

Histopatološka preiskava varovalne bezgavke mora biti opravljena zelo natančno. Potrebni so številni rezi skozi bezgavko ter posebna imunohistokemična barvanja, ki se rutinsko ne uporabljajo. Zaledenelega reza ne uporabljamo, saj je možnost lažno negativnega izvida zelo visoka.

Posebne razmere pri odstranjevanju varovalnih bezgavk

Melanomi na roki ali nogi se običajno drenirajo v eno bezgavčno področje z eno samo varovalno bezgavko. Včasih je v enem bezgavčnem področju lahko več varovalnih bezgavk, saj je tudi več ločenih primarnih limfnih vodov, ki vodijo iz tumorja do bezgavčnega bazena.



Slika 3. Limfoscintigrafski prikaz dveh varovalnih bezgavk v obeh pazduhah.

Figure 3. Lymphoscintigraphy of sentinel node in both axillae.

Včasih vidimo bezgavke, ki so lokalizirane na ektopičnih mestih, in sicer niso lokalizirane v bezgavčnih bazenih, ampak izven njega. Če je takšna bezgavka prva na poti limfne drenaže iz tumorja, jo obravnavamo kot varovalno bezgavko in jo prav tako odstranjujemo, kot da bi bila v nekem bezgavčnem bazenu.

V primerjavi z znatnimi zapleti, ki nastajajo po tipičnih disekcijah bezgavk, zapletov po odstranitvi varovalne bezgavke skorajda ni, saj je to minimalen poseg, s katerim odstranimo eno samo bezgavko z razmeroma majhnim kožnim rezom.

Potrebno je poudariti, da je odstranitev varovalne bezgavke izrazito multidisciplinaren poseg, v katerem sodelujejo specialist nuklearne medicine, kirurg in patolog. Vsi morajo biti primerno izobraženi, imeti določene izkušnje, se naučiti metode na ustanovi, ki metodo že obvlada, da bi lahko zagotovili visoko kvaliteto dela in zmanjšali možnost pojava lažno negativnih varovalnih bezgavk.

Zaključek

Danes ocenjujemo, da bi bila odstranitev varovalne bezgavke standarden postopek pri melanomu, debelejšem od 1mm.^{3,9} Če je varovalna bezgavka negativna, potem dodatna kirurška terapija ni potrebna. Če pa je bezgavka pozitivna, potem je potrebno narediti formalno limfadenektomijo določenega področja.

Literatura

1. Reintgen D, Balch CM, Kirkwood J, Ross M. Recent advances in the care of patient with malignant melanoma. *Ann Surg* 1997; **225**: 1-14.
2. Balch CM, Reintgen DS, Houghton A, Peters L, Ang KK. Cutaneous melanoma. In: de Vita V, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology* (5th ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1935-211.
3. Kroon BBR, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Lejeune FJ. Principles and guidelines for surgeons: management of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1997; **23**: 550-68.
4. Hochwald SN, Coit DG. Role of elective lymph node dissection in melanoma. *Sem Surg Oncol* 1998; **14**: 276-82.
5. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; **39**: 456-66.
6. Morton DL, Wen Dr, Wong JH in sod. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; **127**: 392-400.
7. Nieweg OE, Jansen L, BBR Kroon. Technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1998; **24**: 520-4.
8. Reintgen D. Lymphatic mapping and sentinel node harvest in malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1997; **66**: 227-81.
9. Emilia JCD, Lawrence W. Sentinel node biopsy in malignant melanoma: The standard of care. *J Surg Oncol* 1997; **65**: 153-4.