

Radykalna limfadenektomia jest uważana za część standardowego postępowania w leczeniu naciekającego raka piersi i przy rozsiewie czerniaka do regionalnych węzłów chłonnych. U chorych, u których regionalne węzły chłonne nie są klinicznie podejrzane, wybór powyższego postępowania zaczyna budzić kontrowersje, szczególnie, że coraz więcej chorych jest operowanych we wczesnych stadiach rozwoju nowotworu. Ponadto limfadenektomie, choć nie należą do największych zabiegów operacyjnych w chirurgii onkologicznej, to wiążą się z dużym odsetkiem powikłań wczesnych i późnych – głównie obrzęku limfatycznego. W ostatnich latach coraz więcej ośrodków naukowych prowadzi badania mające wykazać, którzy chorzy bez zajętych klinicznie węzłów chłonnych odnoszą korzyść z wykonywania pełnej limfadenektomii, a u których można ją pominąć. Wiarygodną i mało inwazyjną metodą określającą stan regionalnych węzłów chłonnych u chorych na czerniaka lub raka piersi, u których klinicznie są one niepodejrzane, jest biopsja węzła wartowniczego. Dzięki zastosowaniu technik immunohistochemicznych w ocenie preparatów możliwe jest wykrywanie małych zmian przerzutowych w węzłach o typie mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych. Jednakże ich predykcyjna i prognostyczna rola jest nadal niejasna. Nie wiadomo też czy technika „węzła wartowniczego” wpływa na poprawę przeżyć chorych na raka piersi i czerniaka skóry. Na podstawie własnych doświadczeń oraz danych z piśmiennictwa, autorzy przedstawiają aktualne, niejednoznaczne dane na temat znaczenia limfadenektomii w leczeniu raka piersi i czerniaka.

Słowa kluczowe: limfadenektomia, mikroprzerzuty, rak piersi, czerniak, węzeł wartowniczy.

Rola limfadenektomii w leczeniu raka piersi i czerniaka skóry

The role of lymphadenectomy in breast cancer and skin melanoma treatment

Krzysztof Herman, Marek Pogodziński, Elżbieta Marczyk

Klinika Chirurgii Onkologicznej Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie

Usuwanie regionalnych węzłów chłonnych u chorych na raka piersi (RP) i czerniaka skóry (MM) było i jest nadal częścią standardowego postępowania onkologicznego, w tym nawet w niezaaansowanym stadium choroby. Pomimo, że wczesne i późne powikłania po blokowym usunięciu węzłów chłonnych były częste, uważano, że doszczętność limfadenektomii zabezpiecza przed nawrotami węzłowymi tych nowotworów oraz, że usunięcie nawet pojedynczych komórek nowotworowych w zajętych węzle chłonnym zwiększa szanse chorego na wyleczenie z nowotworu lub co najmniej wydłuża bezobjawowe przeżycia. Pogląd ten był słuszny, gdyż większość lub znaczna część chorych miała stwierdzone przerzuty w węzłach chłonnych nawet, gdy przedoperacyjnie były one niepodejrzane. Wynikało to z większego średniego zaawansowania nowotworów operowanych przed 10–20 laty niż obecnie. Postęp w diagnostyce raka piersi, przede wszystkim dzięki szerokiemu upowszechnieniu mammografii (także przesiewowej) oraz poprawa ogólnospołecznej wiedzy na temat czerniaka spowodowały, że na początku XXI w. coraz częściej leczy się niezaaansowane przypadki tych nowotworów. Coraz częściej też chorzy na raka piersi czy czerniaka nie mają przerzutów w węzłach chłon-

nych. Pogląd o wykonywaniu rutynowej limfadenektomii u wszystkich chorych na raka piersi i czerniaka musi zostać zrewidowany w sytuacji, gdy u 60–80 proc. chorych węzły chłonne nie są zajęte. W ostatnich latach wprowadzono techniki oznaczania i usuwania pierwszego na drodze spływu chłonki, tzw. węzła wartowniczego (SLN – *sentinel lymph node*), co spowodowało gwałtowny wzrost liczby informacji na temat częstości, wielkości i charakteru oraz wpływu znajdujących w tym węzle przerzutów na dalsze losy chorych. Wymaga to sprecyzowania na nowo roli limfadenektomii w leczeniu chorych na RP i MM.

POWIKŁANIA PO LIMFADENEKTOMII

Usuwanie pachowych i pachwinowych węzłów chłonnych to najczęstsze limfadenektomie wykonywane u chorych na raka piersi (pachowe) oraz czerniaka (pachowe i pachwinowe). Kończyny i tułów to przypadki najczęstszej lokalizacji czerniaka, stąd taki typ limfadenektomii. Zabiegi te, choć nie należą do największych w chirurgii onkologicznej, to nawet w doświadczonych ośrodkach wiążą się ze znacznym odsetkiem wczesnych i późnych powikłań. Zakażenie rany pooperacyjnej, martwica jej brzegów, czasem jej zropienie i rozejście, krwiak, torbiel chłonna lub

Radical lymphadenectomy is considered part of the standard treatment of invasive breast cancer and melanoma with regional nodes involved. However, for node-negative patients this treatment has become controversial, especially since in more and more patients early neoplasms are operated on. Furthermore, lymphadenectomies, while not being the most extensive oncological surgeries, are related to relatively frequent early and late complications, mainly lymphoedemas. In recent years, more and more scientific centers have tried to find out which patients with occult metastases can benefit from radical lymph nodes dissection and which cannot. The sentinel node biopsy is a reliable and minimally invasive method for determining the status of the regional lymph nodes in clinical melanoma and breast cancer node-negative patients. Immunohistochemical pathologic analysis of lymph nodes allows micrometastases and isolated tumor cells to be detected. Still, their prognostic and predictive value remains unclear. It is also unclear if the "sentinel node" procedure improves overall survival in breast cancer and cutaneous melanoma patients. Relying on their own experience and literature, the authors show current contradictory data concerning the role of radical lymphadenectomy in breast cancer and melanoma treatment.

Key words: lymphadenectomy, micrometastases, breast cancer, melanoma, sentinel node.

limfotok, zakrzepica żylna i wczesny obrzęk kończyny to typowe przykłady wczesnych powikłań, częściej zdarzających się po limfadenektomii pachwinowej niż pachowej. Powikłania późne są związane głównie z zastojem chłonki i wtórnym obrzękiem kończyny oraz dolegliwościami bólowymi i parestezjami związanymi z uszkodzeniem nerwów przebiegających w pobliżu usuwanych węzłów chłonnych. U licznych chorych, szczególnie po nieprawidłowej rehabilitacji pooperacyjnej, dochodzić może także do ograniczeń ruchomości stawów (głównie stawu barkowego po usunięciu pachowych węzłów chłonnych). Według różnych autorów obrzęk kończyny górnej ma miejsce średnio u kilkunastu procent chorych. Kissin [1], który analizował grupę 200 chorych leczonych z powodu raka piersi, stwierdził wystąpienie późnego obiektywnego (powiększenie objętości kończyny o ponad 200 ml) obrzęku u 25,5 proc. chorych. Obrzęk ten występował najrzadziej po leczeniu wyłącznie chirurgicznym (7,4 proc.), częściej po samodzielnej radioterapii dołu pachowego (9,1 proc.), a najczęściej po skojarzeniu obu tych metod (38,3 proc.). W dużej analizie autorów niemieckich (5 868 chorych na raka piersi) stwierdzono 22,3 proc. obrzęków późnych po radykalnej mastektomii sposobem Halsteda (RM), 44,4 proc. obrzęków po skojarzeniu RM i napromieniania, 19,1 proc. po zmodyfikowanej mastektomii sposobem Pateya (RMM) oraz 28,9 proc. obrzęków po skojarzeniu RMM z radioterapią. W przypadku leczenia oszczędzającego obrzęk wystąpił u 6,7 proc. leczonych wyłącznie chirurgicznie i u 10,1 proc. po skojarzeniu go z napromienianiem. Odsetek obrzęków występujących po zabiegach przeprowadzonych w latach 70. wyniósł 38 proc. i zmniejszył się do 16 proc. u chorych leczonych w latach 80. [2]. Oprócz obrzęku uciążliwym późnym powikłaniem jest także ograniczenie ruchomości w stawie barkowym (>20°), które może wystąpić nawet u 26 proc. chorych, pomimo prawidłowo prowadzonej rehabilitacji [3]. Częstość powikłań po limfadenektomii pachwinowej jest jeszcze wyższa. Według Gaarenstrooma zakażenie ra-

ny wystąpiło u 39 proc. chorych, rezejskie u 17 proc., a obrzęk kończyny u 28 proc. [4]. Im częstsze były powikłania wczesne, tym częściej występował późny obrzęk kończyny dolnej. Według Serpellego zakażenie rany po usunięciu pachwinowych węzłów chłonnych u chorych na czerniaka wystąpiło u 25 proc., średni okres drenażu limfatycznego wyniósł 12,5 dni, a obrzęk pojawił się u 24 proc. chorych [5].

RAK PIERSI

Podejście do problemu usuwania pachowych węzłów chłonnych jest związane, m.in. z uznaniem różnych koncepcji rozwoju raka piersi. Od dawna dobrze znane są drogi szerzenia się tego nowotworu (chłonka i krew). Zgodnie z koncepcją Halsteda, pachowe węzły chłonne stanowią rodzaj filtru, na którym płynące od guza pierwotnego komórki nowotworowe zatrzymują się, nim dotrą do krwi i innych odległych miejsc. Z kolei na podstawie badań, m.in. Fishera, uważa się, że rak piersi jest od początku chorobą ogólnoustrojową, dlatego samodzielne leczenie miejscowe lub lokoregionalne (chirurgia i radioterapia) nie są wystarczająco skuteczne. Bazując na tym stwierdzeniu, nie wyleczy się wszystkich niezaawansowanych chorych poszerzając, np. zakres usuwania węzłów chłonnych, co potwierdził ważny trial NSABP B-04, który wykazał, że wykonanie limfadenektomii pachowej nie wpływa na przeżycia chorych. Jednak w innych pracach dotyczących niezaawansowanego raka piersi taki istotny wpływ limfadenektomii na przeżycia odległe został zaobserwowany [6]. Ponadto, część chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi może być także wyleczonych, nawet bez zastosowania leczenia skojarzonego, tj. po samym leczeniu chirurgicznym [7]. Z drugiej strony wiadomo, że udaje się wyleczyć niektórych niezaawansowanych chorych bez stosowania leczenia ogólnoustrojowego (chemio- i hormonoterapii), a co więcej – zastosowanie miejscowego napromieniania po leczeniu operacyjnym ten odsetek wyleczeń zwiększa [8, 9]. Czy w związku z tym ważniejsza jest droga chłonna, czy krwiono-

śna szerzenia się raka piersi? Czy wolne komórki nowotworowe krążące we krwi lub znajdujące w szpiku kostnym są ważne z terapeutycznego i prognostycznego punktu widzenia? Dane na ten temat są niejednoznaczne. Według niektórych autorów obecność komórek nowotworowych w szpiku kostnym ma wpływ na przeżycia i ma związek z zaawansowaniem nowotworu. Według Brauna ryzyko zgonu z powodu raka piersi wynosi 25 proc., jeśli takie komórki są w szpiku obecne, w porównaniu do 6 proc., gdy szpik jest wolny. Ponadto liczba wolnych komórek raka piersi w szpiku zwiększa się z zaawansowaniem nowotworu, wynosząc w I stopniu TNM 5 komórek raka na 2 mln komórek szpiku, w II stopniu 9, a w III – 86 komórek [10]. Z kolei wg innych autorów taki wpływ jest niewielki (np. tylko na przeżycia bezobjawowe) lub go w ogóle nie ma i obecność komórek raka w szpiku pozostaje bez związku z innymi czynnikami prognostycznymi [11, 12]. Czy w związku z tym ważniejsze są komórki nowotworowe znajdujące w węzłach chłonnych pachy? Obecnie dostępne metody diagnostyczne (prawdopodobnie poza bardzo drogim PET) nie pozwalają z bardzo wysokim prawdopodobieństwem ocenić stanu węzłów chłonnych pachy bez ich badania histopatologicznego. Nie można także zidentyfikować chorych z cechą pN0 jedynie w oparciu o małą wielkość guza pierwotnego, gdyż wg różnych badań 12–37 proc. chorych z rakami o średnicy mniejszej niż 1 cm ma przerzuty w węzłach.

Dynamiczny rozwój techniki oznaczania pierwszego na drodze sływu chłonki, tzw. *węzła wartowniczego* (WW) pozwala z dużym prawdopodobieństwem określić ryzyko zajęcia pozostałych węzłów chłonnych. Procedura ta jest związana z kilkakrotnie mniejszym ryzykiem powikłań bólowych, ruchowych i obrzęku, co dobitnie wykazali Schijven i wsp. [13]. Od stanu WW coraz więcej ośrodków uzależnia wskazania do pełnej limfadenektomii. Jednak to diagnostyczno-terapeutyczne postępowanie wymaga dużej ostrożności. Ograniczenia tej metody mogą być

różnorakie. Może się zdarzyć, że komórki nowotworowe płynąc z chłonką od guza pierwotnego mogą ominąć pierwszy węzeł i zatrzymać się dopiero w kolejnym. Czasem także droga sływu komórek nowotworowych może się różnić od drogi, którą sływa radiokoloid, stosowany do znalezienia węzła wartowniczego. Różnego typu błędy techniczne oraz tzw. *krzywa uczenia* wskazuje, że czynnik ludzki ma duże znaczenie w dokładności tego badania. W końcu, przy masywnym zajęciu węzła pierwszego i jego zablokowaniu przez nowotwór, może dojść do ominięcia tego węzła i wyznakowania radiokoloidem dopiero kolejnego. Te tzw. przerzuty skaczące (*skip metastases*) mogą występować u kilku procent chorych. Obecnie przy stosowaniu nowoczesnych technik immunohistochemicznych do poszukiwania mikroprzerzutów (MCM) wielkości 0,2–2 mm i badań molekularnych (RT-PCR) do wykrywania izolowanych komórek nowotworowych (ITC), których średnica nie przekracza 0,2 mm należy przypuszczać, że skaczące przerzuty mogą się zdarzać częściej. Opartym pozostaje także problem znaczenia prognostycznego MCM i ITC znajdujących w WW. Na podstawie grupy 634 chorych, u których wykonano weryfikację WW i następową limfadenektomię pachową Viale i Veronesi określili ryzyko obecności MCM w WW na 17,1 proc. Spośród tych 109 chorych z MCM w WW u 24 (22 proc.) znaleziono przerzuty w innych węzłach pachy (tj. u 6 chorych mikroprzerzuty, a u 18 makroprzerzuty). Wielkość mikroprzerzutu w WW znamienne korelowała z ryzykiem zajęcia pozostałych węzłów; gdy MCM były mniejsze niż 1 mm, to takie ryzyko wynosiło 15,6 proc., a gdy MCM były większe niż 1 mm to ryzyko obecności mikro- lub makroprzerzutów wynosiło aż 36,4 proc. [14]. Fakt tak częstej obecności zmian przerzutowych (większych niż mikroprzerzuty) w kolejnych węzłach za WW, nakazuje dużą ostrożność w rezygnacji z limfadenektomii w przypadku obecności MCM w WW. Autorzy jednak wątpią w korzyść terapeutyczną z usuwania wszystkich węzłów pachowych, jeśli

MCM znajdujące w WW są małe, poniżej 1 mm. Z kolei Amerykanie przeanalizowali grupę 227 chorych na raka piersi, u których wykonano weryfikację WW. U 67 chorych (27 proc.) znaleziono makroprzerzuty (>2 mm), a u 15 (6,7 proc.) mikroprzerzuty (MCM). Spośród drugiej grupy chorych u 11 wykonano typową limfadenektomię, nie znajdując w pozostałych węzłach przerzutów, a u pozostałych 4 chorych nie usuwano układu chłonnego pachy. Przez 13 mies. nie zaobserwowano nawrotu węzłowego nowotworu w grupie 15 chorych z mikroprzerzutami w WW [15]. Inni autorzy włoscy spośród 201 chorych na raka piersi u 18 (9 proc.) stwierdzili obecność MCM w WW oraz u 24 chorych (11,5 proc.) obecność przerzutów większych w WW. Po wykonaniu rutynowej limfadenektomii stwierdzono obecność większych przerzutów poza WW u 1 chorego (5,5 proc.) z grupy 18 pacjentów za stwierdzonymi w WW mikroprzerzutami oraz u 13 chorych (54,2 proc.) z grupy 24 pacjentów z większymi przerzutami w WW. Autorzy z powodu niskiego ryzyka (5,5 proc.) zajęcia węzłów chłonnych innych niż WW, w przypadku gdy w WW są obecne tylko MCM, wątpią w sens wykonywania limfadenektomii u tych chorych [16]. Jedna praca autorów japońskich jest poświęcona znaczeniu prognostycznemu MCM obecnym w WW. Stwierdzili oni znamienne gorsze bezobjawowe i całkowite przeżycia 7-letnie u chorych na raka piersi z obecnością mikroprzerzutów w węzle wartowniczym (odpowiednio 71 i 76 proc.) w porównaniu do chorych z niezajętym WW (odpowiednio 93 i 96 proc.) [17]. Na ile problem obecności mikroprzerzutów w węzle wartowniczym jest otwarty, pokazuje także praca Coxa, który u 13 proc. chorych na DCIS znalazł MCM w WW [18]. Znaczenie prognostyczne nierozpoznanych rutynowym badaniem histologicznym przerzutów w węzłach chłonnych pachy jest niejednoznaczne, w jednych pracach takiego wpływu nie zaobserwowano [19–21], w innych zaś taki wpływ był znamienny [22, 23]. W chwili obecnej trwają w USA dwa badania kliniczne (Z0010/11 i NSABP B-32),

które – mamy nadzieję – wyjaśnią znaczenie makro- i mikroprzerzutów obecnych w WW.

Czy limfadenektomia wpływa na przeżycia całkowite lub częstość nawrotów miejscowych? Jak częste i poważne są obecnie powikłania po limfadenektomii? Czy *skip metastases* oraz *occult metastases* są istotnym terapeutycznie problemem? Czy znalezienie w WW izolowanych komórek nowotworowych (ITC) lub mikroprzerzutów (MCM) winno modyfikować postępowanie? Jakie mają być standardy postępowania w przyszłości z węzłami chłonnymi w RP i MM? Autorzy po szczegółowej analizie najnowszej literatury stoją na stanowisku, że wiele z tych pytań pozostaje w dniu dzisiejszym bez jednoznacznej odpowiedzi. Jakkolwiek uzależnienie wykonywania usunięcia regionalnych węzłów chłonnych od obecności makroprzerzutów w WW wydaje się być słuszne, to postępowanie takie przy znalezieniu ITC lub MCM nie jest już tak jednoznaczne. Z drugiej strony, niewyjaśniony jest problem zakresu koniecznej limfadenektomii.

CZERNIAK

Pytanie, czy u pacjentów z rozpoznaniem czerniakiem złośliwym skóry należy wycinać niezmiennione klinicznie węzły chłonne (limfadenektomia elektywna, LAE), czy też dopiero w momencie pojawienia się klinicznych przerzutów (limfadenektomia selektywna, LAS) nurtuje zajmujących się tą chorobą chirurgów od dawna. Randomizowane badania kliniczne zmierzające do jego wyjaśnienia trwały od lat 70. ubiegłego stulecia. Triale WHO (nr 1 i 14) nie wykazywały istotnych różnic w przeżyciach odległych pomiędzy chorymi operowanymi elektywnie i selektywnie [24–26]. Badania te były jednak krytykowane ze względu na błędy metodologiczne. Zostały one wyeliminowane w kolejnym wieloośrodkowym badaniu [27], w którym nie wykazano poprawy przeżyć odległych w całej grupie chorych po operacji elektywnej, ale stwierdzono, że istnieją podgrupy chorych odnoszących korzyść z takiej operacji. Byli to chorzy

poniżej 60. roku życia, z naciekiem guza pierwotnego o głębokości 1–2 mm i bez owróżnienia zmiany pierwotnej. W ostatnich latach opublikowano wyniki badań retrospektywnych, z których jedne nie wykazywały wpływu limfadenektomii elektywnej na poprawę przeżyć odległych [28], a inne dowodziły, że u pacjentów po tym zabiegu rzadziej dochodzi do nawrotów regionalnych, wznów węzłowych wczesnych i późnych, a także, co najważniejsze, że przeżycia 10-letnie u nich są lepsze [29–31]. Z przytoczonych badań wynika, że wbrew dotychczasowym przekonaniom u pewnych pacjentów obserwacja i selektywna limfadenektomia nie jest postępowaniem korzystnym. Przerzuty *nieme klinicznie* stwierdza się metodą immunohistochemiczną (IHC) tylko u 20 proc. pacjentów poddanych limfadenektomii elektywnej [31–33]. Być może procent ten jest większy, gdyż metody immunohistochemiczne stosowane do rutynowej diagnostyki patologicznej dają pewien procent wyników fałszywie negatywnych. W badaniu Mortona i wsp. [31] po ponownym przebadaniu 162 preparatów węzła wartowniczego ujemnego w badaniu IHC w 49 z nich (30 proc.) stwierdzono przerzuty nowotworu metodą RT PCR. Podobnie o 20–30 proc. badań fałszywie ujemnych piszą Shen i wsp. [32] oraz Bostick i wsp. (36 proc.) [34], a w jednym z badań odsetek ten dochodził nawet do 68 proc. [35].

Istnieją dwie teorie, próbujące wyjaśnić biologię przerzutowania czerniaka [31]. Jedna z nich zakłada, że nowotwór ten początkowo szerzy się drogą naczyń chłonnych do regionalnych węzłów, druga zaś, że komórki czerniaka rozsiewają się od początku drogą limfatyczną i krwionośną nie tylko do regionalnych węzłów, ale i do narządów odległych. Gdyby założyć prawdziwość pierwszej z tych teorii, to wycięcie w odpowiednio wczesnym stadium regionalnych węzłów chłonnych mogłoby przerwać szerzenie się choroby i spowodować całkowite wyleczenie. W drugim zaś przypadku operacja nie mogłaby wyleczyć chorego, a liczba zajętych węzłów byłaby *mar-*

kerem rozsiewu. Badania dotychczasowe zdają się potwierdzać prawdziwość pierwszej z tych hipotez [31]. Z badań przeprowadzonych przez Mortona i wsp. oraz Cascinelli i wsp. wynika, że wczesne wycięcie przerzutowych węzłów chłonnych daje lepsze przeżycia odległe niż ich późne wycięcie [26, 31]. Następnym krokiem jest więc próba wyodrębnienia grupy pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyść z LAE. Byliby to pacjenci z niepodejrzanymi klinicznie węzłami chłonnymi, a z obecnymi subklinicznymi przerzutami w tych węzłach i bez rozsiewu odległego. Z obliczeń dokonanych przez Mortona i wsp. [31] wynika, że jest to ok. 7 proc. pacjentów z czerniakiem. Ciekawe, że liczba ta zgadza się z danymi doświadczalnymi z badania Balcha, gdzie właśnie ok. 6–7 proc. pacjentów odnosiło korzyść z LAE [27]. Metodą, która budziła i nadal budzi wielkie nadzieje na wyodrębnienie tej grupy jest technika węzła wartowniczego. Niestety, jak dotychczas brak jednoznacznych dowodów na to, że jej zastosowanie poprawia przeżycia odległe [36–39] w porównaniu do LAS [40]. Clary i wsp. podają nawet, że wyniki leczenia były lepsze, gdy wykonywano LAE (w podgrupie pacjentów po 50. roku życia, z nieowróżdzonym głębszym niż 3 mm ogniskiem pierwotnym) [41]. Trwające obecnie badania randomizowane powinny wykazać, czy biopsja węzła wartownika może mieć wpływ na przeżycia [36].

Kolejnym zagadnieniem związanym z leczeniem chirurgicznym czerniaka jest zakres operacji węzłowej. Kontrowersje dotyczą zwłaszcza wycięcia niepodejrzanych węzłów biodrowych zewnętrznych, przy zajętych węzłach pachwinowych. Brak jest, jak dotychczas, kontrolowanych randomizowanych badań porównujących wyniki leczenia za pomocą limfadenektomii pachwinowej (LAP) i pachwinowo-biodrowej (LAPB). Opinie pojawiające się w opublikowanych w ostatnich latach pracach są podzielone. Jedni autorzy kwestionują celowość wycinania w takiej sytuacji węzłów biodrowo-zasłonowych [28], inni zaś zalecają ich wycięcie [42–44]. Według pracy Bal-

cha i wsp., która stała się m.in. podstawą do rewizji klasyfikacji TNM czerniaka skóry, najważniejsze czynniki prognostyczne, jeżeli chodzi o zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, to liczba zajętych węzłów chłonnych, wielkość przerzutu (makroprzerzuty vs mikroprzerzuty) oraz obecność lub brak owrzodzenia guza pierwotnego. Mikroprzerzuty zostały zdefiniowane jako potwierdzone histologicznie (ale niebadalne klinicznie), a przeżycia odległe były znamienne gorsze w grupie z makro- niż z mikroprzerzutami [45]. Co ciekawe, u pacjentów z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych czynniki rokownicze dotyczące guza pierwotnego, takie jak grubość zmiany pierwotnej, stopień naciekania (Clark), czy typ histologiczny mają mniejsze znaczenie rokownicze [32]. Wpływ wielkości przerzutu w regionalnym węzle na przeżycia był też przedmiotem innych badań. Carlson i wsp. stwierdzili że wśród pacjentów, u których biopsja węzła wartowniczego wykazała obecność makroprzerzutów (powyżej 2 mm średnicy) mieli znamienne gorsze całkowite przeżycia 3-letnie od pacjentów z przerzutami o średnicy poniżej 2 mm (90 vs 58 proc.) [46]. Podobnie w badaniu Buzaid i wsp. wielkość przerzutu wpływała na przeżycia, ale jako zmienna ciągła, a wielkość największego przerzutu nie miała znaczenia rokowniczego [33].

Kolejnym zagadnieniem związanym z coraz powszechniejszym stosowaniem techniki wycinania węzła wartowniczego jest dokładność metod wykrywania mikroprzerzutów. Autorzy badań poświęconych temu zagadnieniu wskazują na kilka możliwych przyczyn niewykrycia komórek nowotworowych: niewystarczającą dokładność rutynowo stosowanych technik, możliwość przeoczenia zmiany na skutek małego jej rozmiaru i nieuchwycenia jej na rutynowo ocenianych 10 do 20 przekrojach węzła [31]. W 2001 r. ukazała się ciekawa praca, rzucająca światło na biologię mikroprzerzutów czerniaka. Przebadano współczynniki proliferacji i liczbę mikronaczyń w mikroprzerzutach czerniaka (z wyciętego węzła wartowniczego), porównując je z konwencjonalnymi makroprzerzutami

czerniaka w węzłach chłonnych. Mikroprzerzuty nie były unaczynione i miały niski współczynnik proliferacji (porównywalny ze wskaźnikiem apoptozy), co sugeruje stan stały lub uśpiony. Makroprzerzuty były w pełni unaczynione i współczynnik proliferacji był znacząco większy niż w mikroprzerzutach i niż współczynnik apoptozy [47].

Dlaczego tak istotne jest wykrycie mikroprzerzutu? Badania wykazują, że u pacjentów, którzy mieli wycięty węzeł wartowniczy oceniony jako ujemny w IHC (ale dodatni w RT – PCR) w ok. 20 proc. dochodzi do wznowy [48]. Przeżycia odległe 5-letnie pacjentów, u których przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych stwierdzano tylko metodą RT – PCR wynoszą ok. 70 proc. przy 95-proc. przeżywalności pacjentów bez wykrywalnych przerzutów [31, 36]. Inną istotną przyczyną, dla której próbuje się wykryć grupę chorych z mikrorozsiwem czerniaka do węzłów chłonnych jest ewentualna ich kwalifikacja do leczenia uzupełniającego. Badania prowadzone w ciągu kilku ostatnich lat nad patofizjologią czerniaka przyniosły ciekawe spostrzeżenie, że pierwotny guz produkuje czynniki, które powodują głęboką immunosupresję w węzle wartowniczym oraz w mniejszym stopniu lub wcale w pozostałych regionalnych węzłach chłonnych. To zahamowanie odpowiedzi immunologicznej dotyczy zwłaszcza limfocytów T i komórek dendrytycznych. Sądzi się, że to zjawisko pozwala na powstanie i rozwój mikroprzerzutu, który osiągając pewną *masę krytyczną* powoduje immunosupresję pozostałych regionalnych węzłów chłonnych i powstanie w nich z kolei mikroprzerzutów oraz zwiększenie prawdopodobieństwa supresji całego systemu odpornościowego i rozsiewu [31]. Stało się to przyczyną poszukiwań sposobów pobudzenia odpowiedzi immunologicznej jako leczenia uzupełniającego. Obecnie trwa co najmniej kilkadziesiąt badań klinicznych, których celem jest wytworzenie szczepionek aktywujących odpowiedź przeciwko komórkom czerniaka, sprawdzenie skuteczności różnych cytokin (np. IL-2, interferon γ), rozmaitych białek,

przeciwciał, gangliozydów, własnych aktywowanych komórek odpornościowych, a nawet genoterapii, które mogłyby poprawić wyleczalność tego nowotworu. Trwają również badania nad zastosowaniem w tym celu cytostatyków (m.in. temozolomidu, daktarbazyny, cisplatyny, taksanów) w różnych schematach, często w połączeniu z immunoterapią.

PIŚMIENNICTWO

1. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. *Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer*. Br J Surg 1986; 73: 580-4.
2. Schunemann H, Willich N. *Lymphedema after breast carcinoma. A study of 5868 cases*. Dtsch Med Wochenschr 1997; 122: 536-41.
3. Voogd AC, Ververs JM, Vingerhoets AJ, et al. *Lymphoedema and reduced shoulder function as indicators of quality of life after axillary lymph node dissection for invasive breast cancer*. Br J Surg 2003; 90: 76-81.
4. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, et al. *Postoperative complications after vulvectomy and inguino-femoral lymphadenectomy using separate groin incisions*. Int J Gynecol Cancer 2003; 13: 522-7.
5. Serpell JW, Carne PW, Bailey M. *Radical lymph node dissection for melanoma*. ANZ J Surg 2003; 73: 294-9.
6. Harris J, Osteen R. *Patients with early breast cancer benefit from effective axillary dissection*. Breast Cancer Res Treat 1985; 5: 17-21.
7. Rosen PR, Groshen S, Sago PE, et al. *Long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma*. J Clin Oncol 1989; 7: 355-62.
8. Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP. *Radiation therapy after mastectomy – interdisciplinary consensus puts an end to a controversy*. Strahlenther Onkol 2001; 177: 1-9.
9. Overgaard M. *Overview of randomized trials in high risk breast cancer patients treated with adjuvant systemic therapy with or without postmastectomy irradiation*. Semin Radiat Oncol 1999; 9: 292-9.
10. Braun S, Pantel K, Muller P. *Cytokeratine-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II or III breast cancer*. N Eng J Med 2000; 342: 525-533.
11. Gebauer G, Fehm T, Merkle E. *Epithelial cells in bone marrow of breast cancer patients at time of primary surgery: clinical outcome during long-term follow-up*. J Clin Oncol 2001; 19: 3669-74.

12. Molino A, Pelosi G, Micciolo R. *Bone marrow micrometastases in breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat 1999; 58: 123-30.
13. Schijven MP, Vingerhoets AJJM, Rutten HJT, et al. *Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy*. Eur J Surg Oncol 2003; 29: 341-50.
14. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, et al. *Histologic detection and clinical implication for micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma*. Cancer 2001; 6: 1378-84.
15. Liang WC, Sickle-Santanello BJ, Nims TA. *Is a completion axillary dissection indicated for micrometastases in the sentinel lymph node?* Am J Surg 2001; 182 (4): 365-8.
16. Carcoforo P, Bergossi L, Basaglia E, et al. *Prognostic and therapeutic impact of sentinel node micrometastasis in patients with invasive breast cancer*. Tumori 2002; 88: 4-5.
17. Umekita Y, Ohi Y, Sagara Y, Yoshida H. *Clinical significance of occult micrometastases in axillary lymph nodes in "node-negative" breast cancer patients*. Jpn J Cancer Res 2002; 93: 695-8.
18. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, et al. *Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS?* Am Surg 2001; 67: 513-21.
19. Fisher ER, Palekar A, Rockette H, et al. *Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases*. Cancer 1978; 42: 2032-8.
20. Wilkinson EJ, Hause LL, Hoffman RG, et al. *Occult axillary lymph node metastases in invasive breast carcinoma: characteristics of the primary tumor and significance of the metastases*. Patholog Ann 1982; 17: 67-91.
21. Millis RR, Springall R, Lee AH, et al. *Occult axillary lymph node metastases are of no prognostic significance in breast cancer*. Br J Cancer 2002; 86: 396-401.
22. Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG, et al. *Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer*. Br J Surg 1993; 80: 459-63.
23. McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, et al. *Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance*. Br J Cancer 1996; 73: 88-95.
24. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. *Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study*. Mayo Clin Proc 1986; 62: 697-705.
25. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. *Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities*. Cancer 1982; 49: 2420-30.
26. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. *Immediate or delayed dissection of regional lymph nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial*. WHO Melanoma Programme. Lancet 1998; 351: 739-6.
27. Balch CM, Soong S, Ross MI, et al. *Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm)*. Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol 2000; 7: 87-97.
28. Mann GB, Coit DG. *Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes?* Ann Surg Oncol 1999; 6: 263-71.
29. Pidhorecky I, Lee RJ, Proulx G, et al. *Risk factors for nodal recurrence after lymphadenectomy for melanoma*. Ann Surg Oncol 2001; 8: 109-15.
30. Shen P, Guenther JM, Wanek LA, Morton DL. *Can elective lymph node dissection decrease the frequency and mortality rate of late melanoma recurrences?* Ann Surg Oncol 2000; 7: 114-9.
31. Morton DL, Hoon DSB, Cochran AJ, et al. *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early stage melanoma*. Ann Surg 2003; 238: 538-50.
32. Shen J, Wallace AM, Bouvet M. *The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma*. Semin Oncol 2002; 29: 341-52.
33. Buzaid AC, Tinoco LA, Jendiroba D, et al. *Prognostic value of size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma*. J Clin Oncol 1995; 13: 2361-8.
34. Bostick PJ, Morton DL, Turner RR, et al. *Prognostic significance of occult metastases detected by sentinel lymphadenectomy and reverse transcriptase-polymerase chain reaction in early-stage melanoma patients*. J Clin Oncol 1999; 17: 3238-44.
35. Shivers SC, Li W, Lin J, et al. *Clinical relevance of molecular staging for melanoma*. Ann Surg 2000; 231: 795-803.
36. Lejeune FJ. *The impact of surgery on the course of melanoma*. Recent Results Cancer Res 2002; 160: 151-7.
37. Essner R. *Surgical treatment of malignant melanoma*. Surg Clin North Am 2003; 83: 109-56.
38. Otley CC. *Sentinel lymph node biopsy for melanoma – standard of care?* Dermatol Surg 2000; 26: 1067-69.
39. Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, Goodacre T. *Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy*. Br J Surg 2002; 89: 1223-7.
40. Rutkowski P, Nowecki ZI, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. *Lymph node status and survival in cutaneous malignant melanoma – sentinel lymph node impact*. Eur J Surg Oncol 2003; 29: 611-18.
41. Clary BM, Mann B, Brady MS, et al. *Early recurrence after lymphatic mapping and sentinel node biopsy in patients with primary extremity melanoma: a comparison with elective lymph node dissection*. Ann Surg Oncol 2001; 8: 328-37.
42. Hughes TM, Thomas JM. *Combined inguinal and pelvic lymph node dissection for stage III melanoma*. Br J Surg 1999; 86: 1493-8.
43. Strobbe LJA, Jonk A, Hart AAM, et al. *Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factors*. Ann Surg Oncol 1999; 6: 255-62.
44. Kretschmer L, Neumann C, Preusser KP, Marsch WC. *Superficial inguinal and radical ilioinguinal lymph node dissection in patients with palpable melanoma metastases to the groin – an analysis of survival and local recurrence*. Acta Oncol 2001; 40: 72-8.
45. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. *Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System*. J Clin Oncol 2001; 19: 3622-34.
46. Carlson GW, Murray DR, Lyles RH, et al. *The amount of metastatic melanoma in a sentinel lymph node: does it have prognostic significance?* Ann Surg Oncol 2003; 10: 575-81.
47. Barnhill RL. *The biology of melanoma micrometastases*. Recent Results Cancer Res 2001; 158: 3-13.
48. Goydos JS, Patel KN, Shih WJ, et al. *Patterns of recurrence in patients with melanoma and histologically negative but RT-PCR-positive sentinel lymph nodes*. J Am Coll Surg. 2003; 196: 196-204.

ADRES DO KORESPONDENCJI

doc. dr hab. med. **Krzysztof Herman**
 Klinika Chirurgii Onkologicznej
 Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 Centrum Onkologii,
 Oddział w Krakowie
 ul. Garncarska 11
 31-115 Kraków
 tel. +48 12 422 49 28
 faks +48 12 422 66 80
 e-mail: hermank@polbox.com