

# Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán a melanoma malignum sebészi kezelésében történt változások az elmúlt évtizedben\*

## Changes in the surgical treatment of melanoma malignum at the Department of Dermatology and Allergology University of Szeged over the last decade\*\*

VARGA ÁKOS DR., BENDE BALÁZS DR., BALTÁS ESZTER DR., NÉMETH ISTVÁN DR.,  
VARGA ERIKA DR., VASS GÁBOR DR., KIS ERIKA DR., OLÁH JUDIT DR., VARGA JÁNOS  
DR., KOCSIS ÁDÁM DR.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

\* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

\*\* On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

### ÖSSZEFOGLALÁS

Közepes vastagságú (1-4 mm abszolút tumorvastagság) melanoma malignumban a nagy esetszámú nemzetközi multicentrikus vizsgálatok kimutatták az őrszemnyirokcsomó-biopszia (SNB) relevanciáját, ugyanakkor vékony (<1 mm) és vastag (> 4 mm) melanomák esetében az indikáció tekintetében sokáig nem volt teljes konszenzus. Klinikánkon ezen 2 vitatott betegcsoport esetében vizsgáltuk az őrszemnyirokcsomó pozitivitás klinikopathológiai prediktor faktorait és a beavatkozás elvégzésének lehetséges előnyeit.

#### Kulcsszavak:

**vékony melanoma – vastag melanoma –  
őrszemnyirokcsomó-biopszia**

### SUMMARY

Based on large international multicentre trials sentinel lymph node biopsy was found clinically relevant in intermediate thickness melanomas, furthermore sentinel lymph node positivity proved to be the single most important factor in overall survival. However, there is an ongoing debate in the literature regarding the need of sentinel lymph node biopsy in thin (<1mm) and thick (>4mm) melanomas. We aimed to analyse the clinicopathologic predictors of SNB positivity and the possible advantages of the procedure.

#### Key words:

**thin melanoma – thick melanoma –  
sentinel lymphnode biopsy (SNB)**

Az elmúlt évtizedben a melanoma sebészeti kezelésében paradigmaváltás történt. Mind az amerikai, mind az európai guideline-okban a mechanikai megközelítést a biológiai szemlélet váltotta fel. Az American Joint Committee on Cancer (AJCC) Tumor Node and Metastases (TNM) melanoma stádiumrendszerének 1. kiadása a profilaktikus radikális szelektív regionális blokkdisszekció tekintetében más műtéti megközelítést javasolt. A Multicenter Sentinel Lymphadenectomy Vizsgálat (MSLT) kimutatta, hogy az őrszemnyirokcsomó-biopszia (SNB) biológiailag releváns volt közepes vastagságú (1-4 mm közötti abszolút tumorvastagság) melanomában, és hogy az őrszemnyirokcsomó-pozitivitás kritikus, a legfontosabb prognosztikai tényező az össz túlélés tekintetében (1, 2).

A 2010-es évek elején a melanoma terápiájában elért legfontosabb előrelépések közé tartozik a checkpoint inhibitor immunterápia FDA általi jóváhagyása, majd néhány évvel ezt követően a metasztatikus melanoma célzott terápiájának bevezetése volt. Adjuváns kezelésben a magas kockázatú melanomában szenvedő betegeknél a checkpoint-inhibitor terápia, például a PD-1 inhibitorok a választandó kezelés. (3, 4).

Ugyanakkor a melanoma modern adjuváns kezelésének indikációja az SNB szövettani eredményének ismerete nélkül nem állítható fel, így egyre inkább felértékelődik e stádium meghatározó metodika az irányelvek alapján. Manapság a III. stádium, azaz a regionális nyirokcsomóáttét igazolása az előfeltétele mind a célzott, mind az immunológiai adjuváns terápiáknak.

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia (SNB) indikációja az évek során többször is változott, mivel a teljes túlélésre gyakorolt kedvező hatását leginkább közepes kockázatú primer melanómában mutatták ki (abszolút tumor vastagság 1–4 mm). Legújabbán azt is megkérdőjelezzük, hogy szükséges-e egyáltalán a blokkdisszekció radikális kiterjesztése az SNB szövettani pozitivitása esetén. Manapság egyre több, magasabb szintű evidencia támasztja alá azt a tényt, hogy a nagy morbiditású radikális blokkdisszekció nem javítja szignifikánsan sem a teljes, sem a progressziómentes túlélést a melanomás betegeknél (5, 6).

A szakirodalomban sokáig vita folyt az őrszemnyirokcsomó-biopszia szükségességéről vékony (<1 mm) és vastag (> 4 mm) melanómák esetén. A legtöbb szerző egyetért abban, hogy ezekben az esetekben az SNB ajánlható a lehetséges előnyök és káros kockázatok alapos megbeszélését követően. Az őrszemnyirokcsomók pozitívításának prediktív szerepét a vékony melanómában számos szerző vizsgálta, és konszenzus van abban, hogy a regionális nyirokcsomók metasztatikus érintettsége az egyik legfontosabb prognosztikai tényező a vastag és vékony melanómákban. Ugyanakkor az őrszemnyirokcsomó-biopszia indikációi vékony melanómák esetében az irodalomban nem teljesen konzisztensek és az eredmények nem következetesek (7-9).

### **Az őrszemnyirokcsomó-biopszia jelentősége vékony (<1 mm) melanoma malignum esetén**

Az AJCC 7. ajánlása (2009) szerint az SNB elvégzését mérlegelni kell  $\leq 1$  mm vastagságú, ulcerált melanómák, vagy akár egyetlen dermális mitotikus alak jelenléte esetén. A vékony melanómákra vonatkozó klinikai irányelveinket ezen ajánlás alapján 2011 elején felülvizsgáltuk, és SNB-t ajánlottunk fel a betegnek nemcsak ulceráció esetén, hanem ha a daganat dermális mitotikus aktivitása  $\geq 1/\text{mm}^2$  volt (10, 11).

Retrospektív tanulmányunkban a Klinikánkon 2011 és 2014 között kezelt vékony (<1 mm) melanomás betegeket vizsgáltuk. E négy év alatt 625 primer melanoma került diagnosztizálásra. Négy száz pT1 melanomás beteg vett részt vizsgálatunkban; ezek között 152 pT1b (ulcerált vagy  $\geq 1/\text{mm}^2$  mitózis indexű) melanoma volt (AJCC7 alapján). Az SNB-t klinikailag kimutatható nyirokcsomóáttét vagy ismert távoli áttétek hiányában javasoltuk a pT1b melanómával rendelkező betegek számára műtéti kezelésként. Az SNB-t nem javasoltuk disszemináció, magas biológiai életkor, súlyos társbetegségek vagy terhesség esetén. Néhány beteg elutasította a műtétet. Hetvennyolc esetben végeztünk SNB-t.

A betegek többségénél az őrszemnyirokcsomó-biopszia eredménye negatív volt (69 eset), míg a biopsziák 11,5%-ában metasztázis igazolódott. A 9 pozitív SLN esetből 7-nél radikális nyirokcsomó blokkdisszekciót (CND) végeztünk, és 2 esetben további metasztatikus nyirokcsomókat találtunk.

Vizsgálatunkban a primer tumor elhelyezkedése nem volt szignifikáns hatással az SLN pozitívításra. A betegek életkora és neme sem befolyásolta szignifikánsan az SLN pozitívítást, bár magasabb SLN pozitívítási arányt (4/18) figyeltünk meg a fiatalabb betegeknél (<35 év).

Többváltozós logisztikus regressziós modellel az SLN pozitívítás és az életkor, a nem, a Breslow-vastagság, a Clark-szint és a regresszió közötti összefüggést vizsgáltuk. Tanulmányunkban a regresszió jelenléte a primer daganatokban 5,796-szorosára növeli a sentinel pozitívítás valószínűségét. Szignifikáns összefüggést figyeltünk meg a szövettani regresszió és a sentinel nyirokcsomó pozitívítása között, azonban a vizsgált többi jellemző (életkor, nem, Breslow, Clark szint, mitózis index; Nagelkerke R négyzet = 0,7) között nem volt szignifikáns kapcsolat. A pT stádiumnak az AJCC 8. ajánlás szerinti újraértékelése után 37 beteget osztályoztunk át a pT1b-ből a pT1a kategóriába. A statisztikai elemzéseket megismételve nem volt szignifikáns összefüggés az újraosztályozott stádium és az SLN pozitívítás között, jelezve, hogy a regressziónak független prognosztikai szerepe lehet a melanoma nyirokcsomó-érintettségének tekintetében (12).

Ez az eredmény megerősíti Klinikánk egy korábbi vizsgálatának megállapításait, miszerint a Breslow <2,0 mm-es, de regresszív melanomás betegek esetében négyszer nagyobb relatív kockázata van a nyirokcsomó áttét kialakulásának, mint a nem regresszív melanómák esetén. Ez igazolhatja korábbi hipotézisünket, miszerint a szövettani regresszió csökkent Breslow-vastagságmérést eredményezhet, és így egyes esetekben tévesen kedvezőbb prognosztikai becsüléshez vezethet (13).

### **Az őrszemnyirokcsomó-biopszia jelentősége vastag (> 4 mm) melanoma malignum esetén**

Magyarországon a vastag melanoma kezelése nem egységes. A közelmúltban is voltak olyan centrumok, ahol a 4 mm-nél vastagabb melanómák kezelésében zömmel mellőzték az őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégzését. Mivel ebben a betegcsoportban igen magas a távoli metasztázis kialakulásának esélye, így felértékelődik ezeknél a betegeknél az időben elkezdett szisztémás kezelés. A jelenleg rendelkezésre álló klinikai adatok alapján adjuváns target és immunkezelések indikációját elsősorban klinikailag okkult nyirokcsomó metasztázisok képezik, így az őrszemnyirokcsomó-biopszia elmaradása a beteg túlélési esélyét jelentősen csökkenti. A hazai helyzet ismeretében érdemesnek tartottuk retrospektív módon értékelni, az őrszemnyirokcsomó(k) pozitívításának arányát ebben a magas kockázatú betegcsoportban.

Retrospektív vizsgálatunkba Klinikánkon a 2007-2011 között újonnan diagnosztizált, 4 mm-nél nagyobb vastagságú melanomás betegek kerültek bevonásra. Különböző prognosztikai tényezőket vizsgáltunk: nem, életkor, Breslow vastagság, a primer tumor lokalizációja és az őrszemnyirokcsomó-biopszia szövettani eredménye.

A vizsgált öt éves időszakban 1133 melanomás beteg került diagnosztizálásra és kezelésre a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján, mely a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint ugyanebben a periódusban Magyarországon újonnan diagnosztizált 9862 melanomás beteg egytizede.

Ezen 1133 esetből 116 betegnél volt vastag (Breslow 4 mm feletti) a primer tumor (10%). A vastag melanomás

betegek közül a hiányos adatok miatt (pl. a primer tumor eltávolítást követően a beteg nem jelentkezett és kikerült a látóterünkől, szövettani vizsgálatot más intézet végezte, stb.) 9 páciens kényszerültünk az elemzésből törölni, így jelen vizsgálatban 107 beteg anyagát dolgoztuk fel. Tapínt-ható metasztatikus nyirokcsomó jelenléte 19 páciensnél már eleve feleslegessé tette az őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégzését, továbbá 7 betegnél a társbetegségek/magas életkor miatt nem volt lehetőség a beavatkozásra. 2 beteg esetében technikai okból sikertelen volt az őrszemnyirokcsomó-biopszia, egy beteg pedig elutasította a beavatkozást, így végül 78 esetben történt őrszemnyirokcsomó eltávolítás.

Az őrszemnyirokcsomó-biopszián átesett betegek közül 28 (36%) esetben melanoma metasztázis szövettanilag nem volt detektálható, míg 50 páciens (64%) esetében igazolódott nyirokcsomó áttét. Ez az esetek közel kétharmadát jelenti, mely igen magas arány. Az utóbbi 50 beteg az őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégzését követően a jelenleg érvényben lévő AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM 8. verziója alapján a IIIC stádiumba sorolható, mely alapján immun vagy target terápiaiban részesülhetnek (14).

### Összefoglalás

Vizsgálataink alapján megállapíthatjuk, hogy a mitotikus index önmagában nem elegendő előrejelzője az SLN státusának vékony melanomákban. Ez összhangban van a nemzetközi eredményekkel és a legújabb AJCC stádiumbeosztásban is megjelent. Ezen felül a regresszió további adverbis jelenség lehet, amely elősegíti azoknak a SLN-pozitív pT1-es betegeknek az azonosítását, akiknél az őrszemnyirokcsomó-biopszia mérlegelendő, különös tekintettel a kiterjedten regresszív vékony (<0,8 mm) melanomás betegek esetében.

Régióinkban mind a vastag melanoma, mind az ezekkel kapcsolatos sentinel nyirokcsomó pozitivitás előfordulási gyakorisága magas. Becsléseink szerint az őrszemnyirokcsomó-biopszia, amely segít meghatározni a pontos patológiai stádiumot, évente országszerte akár száz beteg optimális kezelésében alapvető fontosságú lehet. Mind-ezen adatok alapján a melanoma műtéti kezelését elsősorban azokban a központokban javasolt elvégezni, ahol az őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégzéséhez szükséges személyi és technikai követelmények hiánytalanul rendelkezésre állnak.

### IRODALOM

1. *Morton DL, Wen DR, Wong JH, és mtsai.*: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* (1992) *127*, 392–399.
2. *Lee C, Collichio F, Ollila D, és mtsai.*: Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol.* (2013) *31*, 141–147.
3. *Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, és mtsai.*: Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* (2019) *30*, 1884–1901.
4. *Coit DG, Thompson JA, Albertini M, és mtsai.*: Cutaneous melanoma, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* (2019) *17*, 367–402.
5. *Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, és mtsai.*: Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* (2017) *376*(23), 2211–2222.
6. *Leiter U, Stadler R, Mauch C, és mtsai.*: German dermatologic cooperative oncology group final analysis of deCOG-slt trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol.* (2019) *37*(32), 3000–3008.
7. *Hieken TJ, Grotz TE, Comfere NI, és mtsai.*: The effect of the AJCC 7th edition change in T1 melanoma substaging on national utilization and outcomes of sentinel lymph node biopsy for thin melanoma. *Melanoma Res.* (2015) *25*, 157–163.
8. *Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, és mtsai.*: Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol.* (2014) *21*, 2252–2258.
9. *Kis E, Kádár Zs, Juhász I.*: Előrelépések a bőr melanoma sebészeti kezelésében. *BVSZ.* (2017) *93*(4), 146–154.
10. *Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, és mtsai.*: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* (2009) *27*, 6199–6206.
11. *Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, és mtsai.*: Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *Cancer J Clin.* (2017) *67*, 472–492.
12. *Kocsis A, Karsko L, Kurgys Z, és mtsai.*: Is it necessary to perform sentinel lymph node biopsy in thin melanoma? A retrospective single center analysis. *Pathol Oncol Res.* (2020) *26*(3), 1861–1868.
13. *Olah J, Gyulai R, Korom I, és mtsai.*: Tumour regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanomas. *Br J Dermatol.* (2003) *149*, 662–663.
14. *Kocsis Á, Mezőlaki N, Porkoláb D, és mtsai.*: Őrszemnyirokcsomó áttét kimutatása vastag melanomában esélyt ad igéretes adjuváns kezelésre. *Orv Hetil.* (2020) *161*(39), 1675–1680.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.10.