

Vyhodnocení četnosti recidivy maligního melanomu při negativní sentinelové uzlině

Mgr. Daniela Davidová, MUDr. Vladimír Židlík, M.I.A.C., MBA

Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava

Abstrakt

Maligní melanom je agresivním tumorem postihujícím nejčastěji kůži u bílé populace. Zároveň se jedná o tumor s nepředvídatelným klinickým chováním, který často metastazuje i při spojení s relativně příznivými prognostickými faktory. Mezi ty nejdůležitější patří stanovení hloubky invaze (dle Breslowa), povrchová ulcerace, přítomnost zánětlivé celulizace nebo stav sentinelové uzliny (SLN). Vyšetření sentinelové uzliny je důležité, neboť výrazně ovlivňuje další prognózu pacienta. Indikace k jejímu odběru se řídí dle platných doporučení, která vyplývají z výsledků řady studií. Naše práce byla zaměřena na sledování progresu melanomu s jeho generalizací do uzlin u pacientů, kteří měli primárně negativní sentinelovou uzlinu. V souboru zahrnujícím 335 pacientů vyšetřených za posledních 13 let bylo 41 pacientů (12,2 %) s pozitivní SLN v době primárního vyšetření a 294 pacientů (87,8 %) s negativní SLN. Ve skupině s negativní SLN se vyskytla progresu u 31 pacientů (10,5 %) s časovým mediánem 22,5 měsíce (rozmezí 1-70 měsíců). Hloubka pronikání primárního ložiska tumoru do kůže, která by již významně ovlivňovala jeho další šíření, horší průběh onemocnění a tvoření metastáz, byl Breslow ≥ 1 mm. Mezi indexem Breslow a progresu do uzlin byla zjištěna signifikantní souvislost ($p < 0,005$). S ohledem na množství prognostických parametrů, které ovlivňují další chování melanomu, však nelze pro indikaci k biopsii SLN spoléhat pouze na hloubku invaze.

Klíčová slova:

maligní melanom, sentinelová uzlina, recidiva, Breslow.

Úvod

Melanom je maligní nádorové onemocnění. Vychází z melanocytů a hlavním místem postižení bývá především kůže. Může se však nacházet i v jiných oblastech, jako jsou sliznice, meningesy a také oko. Ve vzácných případech se vyskytuje i metastazující melanom bez známého původu (Důra, 2021; Třešňák Hercogová, 2019).

Vyznačuje se agresivním biologickým chováním. Jedná se tak o jeden z nejvíce zhoubných nádorů vůbec a současně o nejzhoubnější kožní nádor z důvodu jeho vysoké úmrtnosti, biologického chování a pozdnímu tvoření metastáz, které mohou vznikat vzdáleně v průběhu několika let od primárního záchytu (Ahmed, 2018; Důra, 2021).

Přesná příčina vzniku melanomu není známá a jeho vznik může být podmíněn mnoha činiteli. Významný vliv zde sehrává opakované vystavování se slunečnímu záření či soláriím a nevyužívání přípravků s ochranným filtrem. Současně zde hraje roli řada genetických faktorů.

Mezi významné faktory, které ovlivňují prognózu, respektive přežití pacientů, patří hodnocení hloubky invaze nádoru do kůže a dále přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách, zejména v první spádové lymfatické uzlině – tzv. sentinelové lymfatické uzlině.

Tato práce byla zaměřena na procentuální stanovení počtu pacientů s nodálními metastázami maligního melanomu, které vznikly po určitém čase od primárního vyšetření s negativní sentinelovou uzlinou.

Cíl

Prvním cílem bylo zjištění mediánu doby v měsících, po které tato generalizace vznikla. Druhým cílem byla korelace časového odstupu od prvního vyšetření s hloubkou invaze primárního ložiska melanomu (dle klasifikace Breslow v milimetrech).

Soubor a metodika

Všechny vzorky byly barveny metodou nepřímé imunohistochemie v imunoautomatu Ventana BenchMark ULTRA pomocí monoklonální myší protilátky Melan A (ředění 1:200, doba inkubace 32 minut, obr. 1) a monoklonální myší protilátky HMB-45 (ředění 1:200, doba inkubace 32 minut, obr. 2).

Vyšetřovaný soubor tvořily vzorky maligních melanomů kůže (n=335). Pacienti byli rozděleni do dvou skupin – na pacienty s pozitivními sentinelovými uzlinami, jednou či více uzlinami (n=41) a na pacienty s negativními sentinelovými uzlinami (n=294).

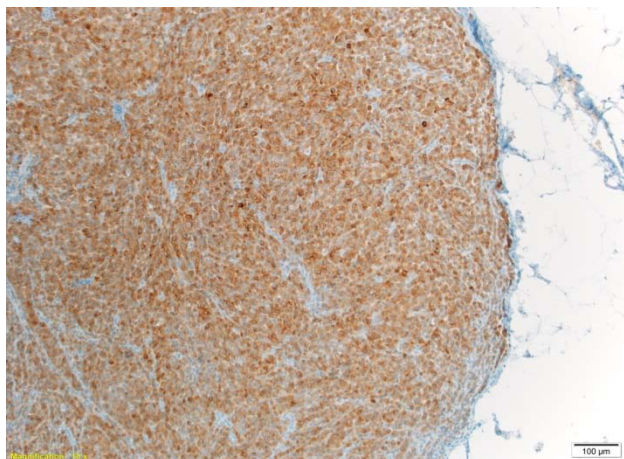
U pacientů s pozitivními sentinelovými uzlinami byl sledován celkový počet nalezených uzlin a počet pozitivních uzlin. Dále byla změřena hloubka invaze primárního ložiska melanomu kůže dle Breslow v milimetrech. Věkové rozmezí pacientů v této skupině se pohybovalo od 33 do 92 let, 25 žen a 16 mužů.

Ve skupině pacientů s negativními sentinelovými uzlinami byl sledován celkový počet přítomných uzlin a byla rovněž změřena hloubka invaze dle Breslow v milimetrech. Dále bylo zaznamenáno, jestli u pacientů byla přítomná progresse či nikoliv. U těch, u kterých byla přítomna, byl proveden výpočet, po jak dlouhé době od prvozáchytu tumoru k progresi došlo a tento údaj byl zaznamenán v měsících. Věkové rozmezí pacientů v této skupině se pohybovalo od 22 do 93 let, celkem to bylo 163 žen a 131 mužů.

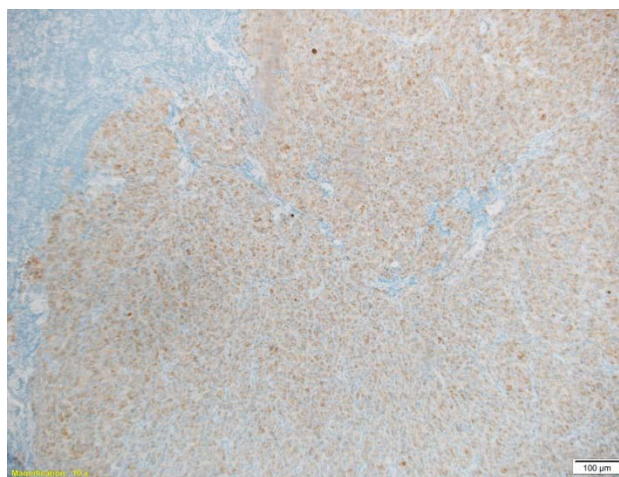
Všechny tyto údaje uvádí tabulka (tab. 1).

Tab. 1 Soubor vyšetřovaných pacientů

		Z toho ženy	Z toho muži	S pro- gresí	Bez pro- grese
Celkový počet pacientů	335	188	147	Nesle- dová- no	Nesle- dová- no
Pacienti s pozitivními SLN	41	25	16	Nesle- dová- no	Nesle- dová- no
Pacienti s negativními SLN	294	163	131	31	263



Obr. 1 Metastáza melanomu v sentinelové uzlině, pozitivita Melan A, zvětšení 10x



Obr. 2 Metastáza melanomu v sentinelové uzlině, pozitivita HMB45, zvětšení 10x

Ke statistické analýze byly využity neparametrické testy. Byl použit Mann-Whitneyho test. K vizualizaci byly použity krabicové grafy, tzv. boxploty. P-hodnota byla stanovena na 5 %.

Výsledky

Vyšetřovaný soubor byl rozdělen na dvě skupiny, pozitivní a negativní. Skupina označená jako pozitivní (n=41) obsahovala pacienty, kteří měli zastiženou pozitivní SLN během primárního vyšetření (12,2 %).

Naše pozornost byla směřována na skupinu označenou jako negativní (n=294), která zahrnovala pacienty s negativní SLN během primárního vyšetření (87,8 %) (tab. 2).

Tab. 2 Souhrnný počet pacientů negativní skupiny s procentuálním zastoupením pacientů s nebo bez progresse

Negativní	n	%	Bmean	Bmed	Bmin	Bmax
Bez progresse	263	89,5	1,39	0,85	0,07	20
S progresí	31	10,5	3,8	2,6	0,5	18
Celkem	294	100	1,65	0,96	0,07	20

Dále byly doplněny hodnoty Breslow (B) pro jednotlivé skupiny měřené v mm (Bmean = průměrný Breslow, Bmed = medián Breslow, Bmin = minimální hodnota Breslow, Bmax = maximální hodnota Breslow) (graf 1 a 2, tab. 2).

Bylo vyhodnoceno, že u hodnoty Breslow <1 mm nebyla u žádného pacienta zaznamenána generalizace melanomu do lymfatické uzliny.

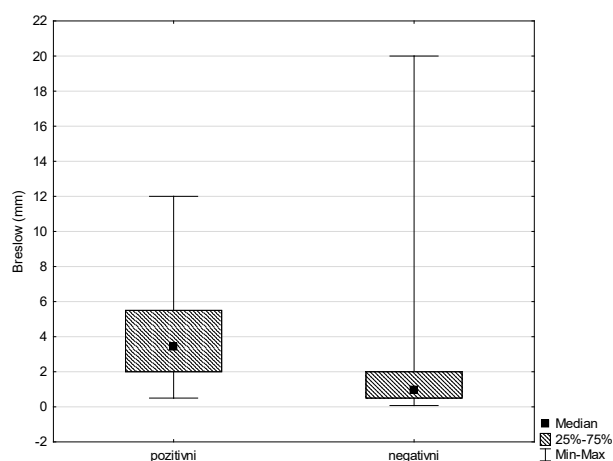
Hodnota Breslow = 1 mm byla pozorována u 16 pacientů, z toho generalizace melanomu se vyskytla pouze u 1 pacienta.

Výrazný nárůst progresse melanomu byl vyhodnocen u hodnot Breslow >1,1 mm.

Minimální sledovaná doba progresu byla 1 měsíc od stanovení základní diagnózy. Maximální doba progresu byla 5,8 let od základního vyšetření. Střední doba progresu (medián) byla 1,8 roku.

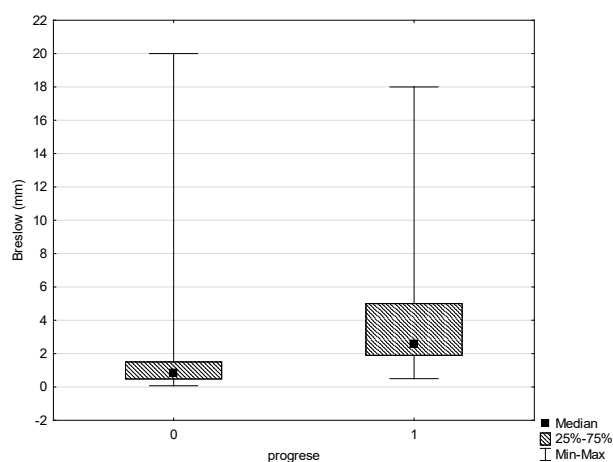
Byla zastižena signifikantní souvislost mezi hloubkou invaze (Breslow) a narůstajícím počtem generalizovaných melanomů ($p < 0,005$).

Jednotlivé hodnoty indexu Breslow se lišily mezi pacienty skupiny negativní a pozitivní. Medián tohoto indexu u negativní skupiny byl 0,96 mm, zatímco u skupiny pozitivní byl výrazně vyšší, tedy 3,4 mm (graf 1).



Graf 1 Hodnoty Breslow mezi dvěma skupinami pacientů sledovaného souboru

Rozdíly indexu Breslow byly taktéž zaznamenány v negativní skupině mezi pacienty, u kterých došlo v nějakém čase k progresi melanomu (10,5 %) a pacienty, kteří byli po celou sledovanou dobu bez progresu (89,5 %). U pacientů s progresí byl medián indexu Breslow 2,6 mm v porovnání s indexem Breslow u pacientů bez progresu s mediánem 0,85 mm (graf 2).



Graf 2 Hodnoty Breslow u pacientů s primárně negativní SLN s následnou progresí (1), resp. bez progresu (0).

Diskuze

Melanom patří mezi nejagresivnější maligní tumory jednak v oblasti kožní patologie, ale z širšího hlediska i ve srovnání s tumory jiných lokalit. Za hlavní rizikový faktor pro vznik melanomu je dle současných poznatků považována expozice UV záření. Přesto je zřejmé, že vznik jakéhokoliv nádoru je obvykle multifaktoriální, a proto i v případě maligního melanomu je etiologie jeho vzniku mnohem komplikovanější.

Pro melanom je typické variabilní biologické chování, které do určité míry znesnadňuje predikovat jeho další vývoj. Nicméně, stejně jako u jiných tumorů, platí spojení lepší prognózy pacientů s časnějším záchytem. Morfologický popis melanomu musí vždy zahrnovat několik prognostických parametrů, mezi které patří hloubka invaze (Breslow), přítomnost povrchové ulcerace, přítomnost zánětlivé infiltrace na periférii nádoru, zastižení regrese nebo angioinvaze a mitotická aktivita. Tyto parametry poskytují klinickému lékaři informaci o možné prognóze a dalším vývoji melanomu. Je však nutno podotknout, že u každého individuálního pacienta se každý melanom může chovat rozdílně. Z dostupné literatury vyplývá, že přibližně polovina nemocných má již v době primární diagnózy detekovatelné nádorové buňky v periferní krvi společně s izolovanými (spícími) buňkami v lymfatických uzlinách i jiných tkáních. Tyto buňky nemusí být dlouhou dobu aktivovány, neboť jsou pod kontrolou imunitního systému pacienta. Při imunitním oslabení však může dojít k jejich aktivaci se založením metastatických ložisek (Ryška, 2017).

Melanom je tumor s nepředvídatelným chováním v mnoha ohledech. Jeho prognóza může být těžko odhadnutelná na základě pouze jednoho rizikového faktoru, za který je obecně považována hloubka invaze. Výsledky různých studií dokládají, že i povrchově se šířící melanomy s nízkým Breslow indexem mohou v přítomnosti jiných faktorů progredovat a generalizovat. Výsledky těchto sledování by tak měly vést k modifikování současných doporučení pro odběr a vyšetření sentinelové uzliny.

Závěr

Indikace odběru sentinelové uzliny, jejíž výsledek, pozitivní, či negativní, je dalším z důležitých prognostických faktorů, který stratifikuje pacienty do skupin se zcela odlišnou prognózou. V této práci byla zjištěna kritická hloubka invaze 1 mm, od které se zvyšoval záchyt pozitivních sentinelových uzlin. Tento výsledek nebyl korelován s žádným jiným prognostickým faktorem jako v jiných studiích. Jejich výsledky totiž prokázaly, že při korelaci Breslow např. s povrchovou ulcerací se riziko vzniku metastázy v uzlině zvyšuje při mnohem menší hloubce invaze, konkrétně 0,8 mm. K pacientům, kde je hodnota Breslow vyšší než 1,1, je třeba přistupovat jako k vysoce rizikovým pro tvorbu metastáz, i v případě negativních SLN. Index Breslow, byť považován za nejdůležitější faktor, musí být při další rozvaze k indikaci odběru SLN a následného terapeutického přístupu k pacientovi korelován i s dalšími markery progresu. Samotný index Breslow jako prognostický faktor je nedostatečný.

Seznam literatury

Ahmed, F., & Haass, N. K. (2018). Microenvironment-driven dynamic heterogeneity and phenotypic plasticity as a mechanism of melanoma therapy resistance. *Frontiers in oncology*, 8, 173. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00173>

Důra, M. (2021). Současné možnosti nechirurgické léčby melanomu v praxi. *Dermatologie pro praxi*, 15(2), 78-82.

Ryška, A., Horký, O., Berkovcová, J., Tichá, I., Kalinová, M., Matějčková, M., ... & Vošmiková, H. (2017). Maligní melanom—od klasické histologie k molekulárně genetickému testování. *Klin Onkol*, 30(3), 182-189.

Hercogová, J. (2019). *Klinická dermatovenerologie* (2. díl). Mladá fronta.

Kontaktní adresa autora

Mgr. Daniela Davidová

Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky

Fakultní nemocnice Ostrava

daniela.davidova@fno.cz