

Rokowania pacjentów z oznaczonymi węzłami wartowniczymi z pierwotnym czerniakiem skóry

Otmar Elsaeßer¹, Ulrike Leiter^{1*}, Petra G. Buettner², Thomas K. Eigentler¹, Friedegund Meier¹, Benjamin Weide¹, Gisela Metzler¹, Helmut Breuninger¹, Claus Garbe^{1,2}

1 Centrum Dermatookologii i Centralny Rejestr Czerniaka Złośliwego Niemieckiego Towarzystwa Dermatologicznego, Eberhard-Karls-University, Tuebingen, Niemcy, 2 Grupa Badawcza Raka Skóry, Szkoła Zdrowia Publicznego i Medycyny Tropikalnej, James Cook University, Townsville, Queensland, Australia

Streszczenie

Wprowadzenie: Niniejsza praca skoncentrowana była na analizie prawdopodobieństwa przeżycia i czynników prognostycznych u pacjentów z czerniakiem skóry (CM) poddanych zabiegowi biopsji węzła wartowniczego (SLNB). Miało to na celu określenie podgrup pacjentów objętych większym ryzykiem nawrotów oraz pacjentów, w przypadku których należałoby rozważyć przeprowadzenie dodatkowych badań klinicznych.

Metody: W badaniach zostali również uwzględnieni pacjenci z pierwotnym CM, którzy w latach 1996 - 2009 zostali poddani SLNB w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Tuebingen w Niemczech. Prawdopodobieństwo przeżycia i czynniki prognostyczne zostały ocenione za pomocą modelu Kaplana-Meiera oraz wieloczynnikowego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

Wyniki: Analizie poddano 1909 pacjentów u których przeprowadzono SLNB. Mediana czasu obserwacji wynosiła 44 miesiące. Mediana grubości guza wynosiła 1.8mm, owrzodzenie wystąpiło o 31.8% przypadków. 5-letni Całkowity Czas Przeżycia (OS) wynosił 90.3% u pacjentów z ujemnym wynikiem SLNB (IB 96.2%, IIA 87.0%, IIB 78.1%, IIC 72.6%). U pacjentów z mikroprzerezutami (stopień IIIA/B) wskaźnik 5-letniego Czasu Przeżycia (OS) wynosił 70.9% czyli wyraźnie mniej w porównaniu do stopni I-II. Wieloczynnikowa analiza pozwoliła określić niezależne od siebie, istotne czynniki prognostyczne takie jak grubość guza, owrzodzenie, lokalizację na ciele, podtyp histopatologiczny oraz status SLNB.

Wnioski: współczynniki przeżywalności pacjentów z pierwotnym CN I - II stopnia okazały się być znacznie bardziej korzystne niż wcześniej wynikało z badań pacjentów z nieoznaczonym węzłem wartowniczym. W celu dalszych badań klinicznych liczebność próby powinna zostać ustalona za pomocą prawdopodobieństwa przeżycia w oparciu o ocenę stopnia zaawansowania węzła wartowniczego.

Teksty źródłowe: Elsaeßer O, Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Meier F, et al. (2012) Prognosis of Sentinel Node Staged Patients with Primary Cutaneous Melanoma. PLoS ONE 7(1): e29791. doi:10.1371/journal.pone.0029791

Wydawca: H. Peter Soyer, The University of Queensland, Australia

Otrzymano: 20 czerwca 2011; **Zatwierdzono:** 5 grudzień 2011; **Opublikowano** 19 stycznia 2012r.

Prawa Autorskie: © 2012 Elsaeßer et al. Publikacja ogólnie dostępna na warunkach publicznej licencji (Creative Commons Attribution License), która umożliwia nieograniczone korzystanie, dystrybucję oraz kopiowanie w jakikolwiek sposób, pod warunkiem umieszczenia informacji o autorze i źródle.

Finansowanie: Wyżej wymienieni autorzy nie zgłosili informacji o uzyskanym wsparciu lub finansowaniu.

Konflikt interesów: Wyżej wymienieni autorzy oświadczają, że nie istnieje jakikolwiek konflikt interesów.

* **E-mail:** ulrike.leiter@med.uni-tuebingen.de

☞ Wyżej wymienieni autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania tej pracy.

Wstęp

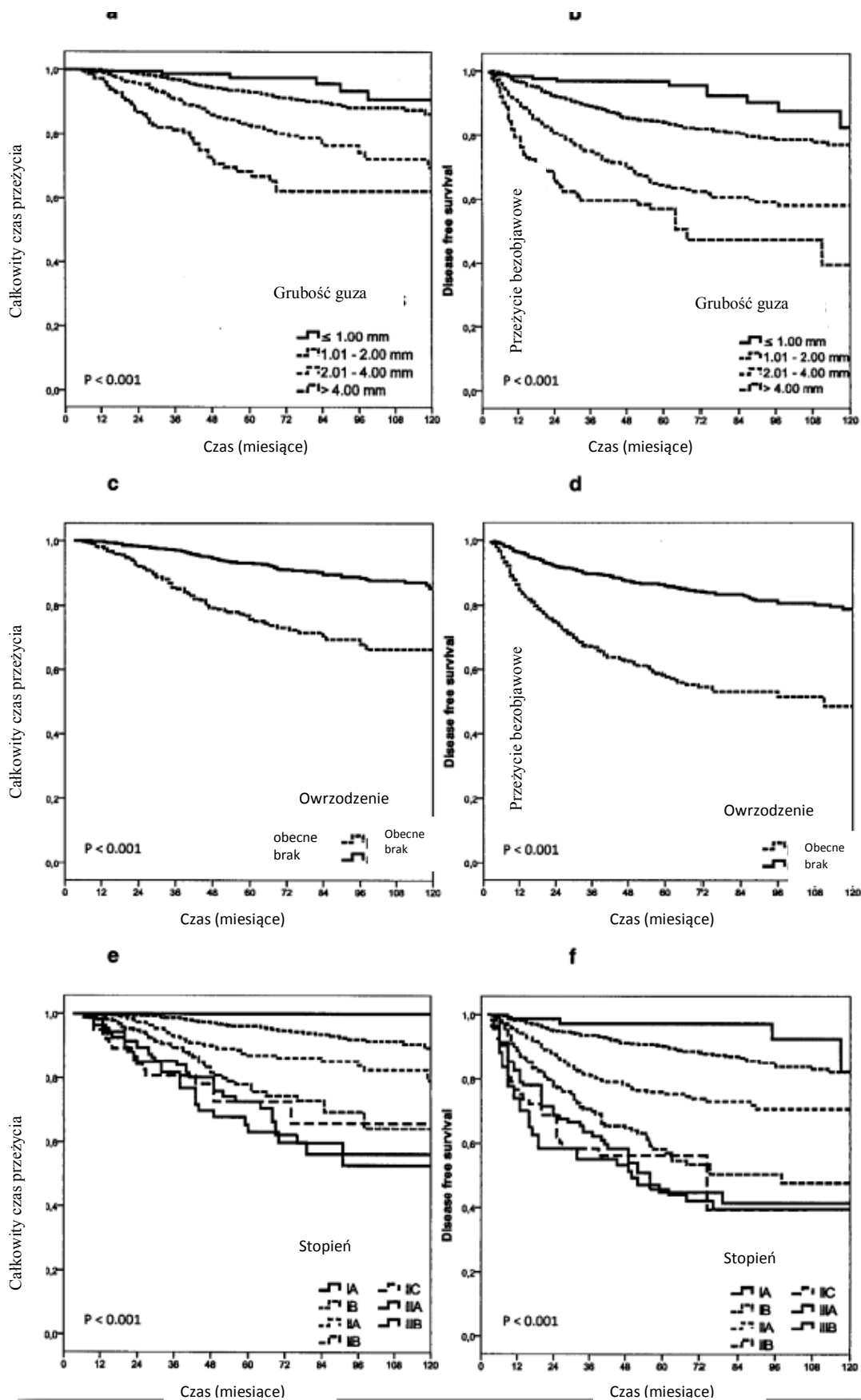
Biopsja węzła wartowniczego (SLNB) to minimalnie inwazyjny zabieg o niskim stopniu chorobowości dla pacjentów z czerniakiem skóry (CM). SLNB pozwala ocenić status regionalnych węzłów chłonnych i pomaga w dokładnej ocenie stopnia zaawansowania nowotworu [1-3]. W ostatnim dziesięcioleciu SLNB stała się rutynowo przeprowadzaną procedurą w większości centrów leczących czerniaka na całym świecie [4-6]. Jest powszechnie uznaną opinią, że możliwość przeprowadzenia zabiegu SLNB powinna być omawiana i

polecana pacjentom w przypadku obecności co najmniej jednego z poniższych wskazań [1]: (1) ryzyko klinicznie ukrytych przerzutów węzłowych jest wystarczające by uzasadnić konieczność przeprowadzenia tego zabiegu (w przybliżeniu 10%); (2) informacje prognostyczne uzyskane dzięki SLNB miałyby duże znaczenie dla pacjenta i lekarzy prowadzących; (3) znajomość stopnia zaawansowania guza SLN byłaby pomocna w podejmowaniu decyzji dotyczących całkowitej limfadenektomii i terapii dodatkowej;

Tabela 1. Możliwości 5-letniego całkowitego czasu przeżycia (OS) i przeżycia bezobjawowego (DFS) w oparciu o model Kaplana - Meiera u pacjentów z oznaczonymi węzłami wartowniczymi z CM (n=1909).

Czynnik prognostyczny	Liczba pacjentów	Cenzorowane (%) w przypadku OS	P-wartość 5-letnie OS [95% CI]	Cenzorowane (%) w przypadku OS	P-wartość 5-letnie OS [95% CI]
Grubość			P<0.0001		P<0.001
≤ 1.00 mm	188 (9.8%)	96.8	97.5 [94.6, 100]	94.1	96.9 [94.2, 99.6]
1.01 - 2.00 mm	934 (48.9%)	93.9	93.0 [90.7, 95.3]	86.6	84.2 [81.3, 87.1]
2.01 - 4.00 mm	565 (29.6%)	86.2	82.8 [78.7, 86.9]	71.9	64.2 [59.7, 68.7]
> 4mm	222 (11.6%)	77.9	68.3 [60.1, 76.5]	61.7	55.3 [47.1, 63.5]
Owrzodzenie			P<0.0001		P<0.001
brak	1094 (68.2%)	93.3	93.2 [91.3, 95.1]	87.3	86.2 [83.9, 88.5]
obecne	511 (31.8%)	83.0	75.8 [70.9, 80.7]	66.9	57.7 [52.5, 62.9]
Umiejscowienie			P<0.0001		P<0.001
Głowa i szyja	231 (12.1%)	91.3	88.7 [83.0, 94.4]	79.1	75.5 [68.5, 82.6]
Tułów	729 (38.2%)	87.0	84.3 [81.0, 87.6]	78.1	74.1 [66.3, 78.0]
Kończyna górna	343 (18.0%)	97.1	95.6 [92.7, 98.5]	91.3	89.2 [85.1, 93.3]
Kończyna dolna	606 (31.7%)	89.3	88.7 [85.6, 91.8]	76.4	72.6 [68.5, 76.7]
Stopień AJCC			p<0.001		p< 0.001
I A	90 (5.3%)	100.0	100.0	95.2	97.2 [95.2, 99.2]
I B	824 (43.2%)	96.0	96.2 [94.4, 98.0]	90.9	90.3 [89.0, 91.6]
II A	434 (22.7%)	90.6	87.0 [82.9, 91.1]	80.6	75.4 [72.9, 77.9]
II B	260 (13.6%)	83.8	78.1 [71.2, 85.0]	67.7	58.2 [54.2, 62.2]
II C	87 (4.6%)	80.5	72.6 [59.5, 83.9]	59.8	50.7 [43.0, 58.4]
III A	119 (6.2%)	73.1	72.6 [62.8, 82.4]	53.8	45.9 [40.4, 51.4]
III B	95 (5.0%)	73.7	65.6 [53.4, 77.8]	54.7	44.9 [38.7, 51.1]
Wiek			P = 0.035		P = 0.001
≤45 lat	531 (27.8%)	92.1	92.0 [89.3, 94.7]	84.0	82.6 [78.9, 86.3]
46-60 lat	529 (27.7%)	87.7	86.3 [82.8, 89.8]	78.8	76.8 [72.7, 80.9]
61-70 lat	454 (23.8%)	88.1	85.0 [80.7, 89.3]	78.0	73.7 [68.8, 78.6]
>70 lat	395 (20.7%)	92.7	88.0 [83.1, 92.9]	79.0	70.2 [64.1, 76.3]
Płeć			P = 0.068		P = 0.135
Męska	1012 (53.0%)	88.8	86.2 [79.6, 93.0]	78.8	74.6 [74.5, 77.9]
żeńska	897(47.0%)	91.4	89.5 [87.0, 92.0]	81.6	78.0 [74.7, 81.3]
Poziom zaawansowania wg. Clarka			P<0.0001		P<0.001
Poziom II	12 (0.7%)	100.0	100.0	91.7	85.7 [80.7, 88.2]
Poziom III	209 (12.6%)	95.7	93.1 [91.0, 95.1]	89.0	88.2 [83.3, 93.1]
Poziom IV	1350 (81.4%)	90.8	89.1 [88.0, 90.2]	80.6	76.9 [76.8, 79.6]
Poziom V	88 (5.3%)	75.0	82.3 [79.1, 85.5]	60.2	55.1 [43.0, 67.2]
Podtyp histologiczny			P<0.001		P<0.001
SSM	993 (54.6%)	90.2	91.0 [89.9, 92.1]	82.6	80.6 [79.5, 81.7]
NM	437(24.0%)	86.2	82.9 [79.7, 82.3]	74.8	69.1 [66.4, 71.8]
LMN	81 (4.5%)	96.3	95.2 [69.5, 79.1]	88.9	86.2 [81.4, 91.0]
ALM	150 (8.2%)	81.3	74.3 [92.5, 97.9]	65.3	56.2 [51.2, 61.7]
Inny	158 (8.7%)	95.6	93.2 [87.9, 98.5]	89.2	83.8 [76.2, 91.4]
Status SLNB			P<0.001		P<0.001
ujemny	1697 (88.9%)	92.0	90.3 [88.5, 92.1]	83.3	80.6 [78.2, 83.0]
dotatni	212 (11.1%)	74.5	70.9 [63.3, 78.5]	54.2	46.0 [38.0, 54.1]

SD= Odchylenie standardowe; IQR=Przedział Międzykwartyłowy; SSM=czerniak szerzący się powierzchownie' NM=czerniak guzkowy, LMM=czerniak z plamy soczewicowatej, ALM=Czerniak umiejscowiony na kończynach wychodzący z plam soczewicowatych; AJCC=Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem.
doi:10.1371/journal.pone.0029791.t001



Rycina 1. Przeżycie u pacjentów z oznaczonymi węzłami wartowniczymi a) całkowity czas przeżycia według grubości guza pierwotnego ($p < 0.001$). b) Przeżycie bezobjawowe według grubości guza ($p < 0.001$). c) Całkowity czas przeżycia u pacjentów z i bez owrzodzeniem guzów pierwotnych ($p < 0.001$). d) Przeżycie bezobjawowe u pacjentów z i bez owrzodzeniem guzów pierwotnych ($p < 0.001$). e) Całkowity czas przeżycia na podstawie stopnia zaawansowania guza pierwotnego według AJCC ($p < 0.001$).

(4) informacja dotycząca stanu węzła jest istotna do prowadzenia badań klinicznych w przypadku, gdy pacjent jest nimi zainteresowany; i / lub (5) ryzyko związane z przeprowadzeniem SLNB są dopuszczalne dla lekarza i pacjenta [7]. SLNB jest uważana za zabieg o dużym znaczeniu dla pacjentów z CM ponieważ umożliwia ocenę stopnia zaawansowania regionalnych węzłów chłonnych przy niskiej chorobowości [5,8].

Długoterminowe badania kontrolne pacjentów z ujemnym wynikiem SLNB potwierdziły dokładność oceny stopnia zaawansowania węzła za pomocą procedury SLNB. Wśród pacjentów tych został odnotowany wyższy odsetek przeżyć w porównaniu do pacjentów z wynikiem dodatnim, odnotowano także mniej nawrotów regionalnych w oznaczonych okolicach, w których wykryto węzły chłonne [3]. Wśród pacjentów u których przeprowadzono SLNB nawroty węzłowe występują stosunkowo rzadziej, jednakże do tej pory częstotliwość nawrotów została zbadana jedynie w kilku przypadkach, z których u kilku przeprowadzone badania kontrolne były stosunkowo ograniczone [4, 9 - 14]. Ponieważ występowanie mikroprzerzutów węzłowych jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym [5], pacjenci są zainteresowani uzyskaniem informacji na ten temat, gdyż daje ona możliwość podjęcia nowych sposobów leczenia będących wciąż na etapie badań klinicznych oraz podjęcia świadomej decyzji w kwestii zabiegu całkowitej limfadenektomii oraz terapii towarzyszącej. Ponadto, informacje uzyskane dzięki pacjentom z dodatnim SN mogą być wykorzystane w celu udzielenia pacjentom wskazówek dotyczących zapisania się na próby kliniczne oraz jako podstawa do omawiania sposobu badań pacjenta i regulaminu badań kontrolnych [15].

Na chwilę obecną ilość danych dotyczących prawdopodobieństwa przeżycia oraz czynników prognozujących u pacjentów po zabiegu SLNB jest stosunkowo niewielka. W celu walidacji klasyfikacji opracowanej przez AJCC Blach i jego współpracownicy dokonali ewaluacji pacjentów z I / III stopniem CM u których stwierdzono wynik węzłów chłonnych klinicznie ujemny [16].

U części pacjentów ocena stopnia zaawansowania nowotworu została przeprowadzona za pomocą procedury SLNB i jedynie kilka kohort pacjentów z czerniakiem poddanych zostało długoterminowej obserwacji po uzyskaniu ujemnego wyniku SLNB. Celem tego badania było oszacowanie możliwości przeżycia i czynników prognostycznych 1909 pacjentów z CM u których przeprowadzono procedurę SLNB mającą za zadanie zdefiniowanie grup pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów, u których należałoby rozważyć konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych i poddanie dokładniejszej obserwacji.

Metody

Badanie zostało przeprowadzone u pacjentów z czerniakiem skóry (CM) zdiagnozowanym i leczonym w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Tuebingen

w Niemczech. U pacjentów objętych programem zdiagnozowano inwazyjną odmianę pierwotnego CM (poziom wg Clarka II lub wyższy) w okresie od 1 stycznia 1996 roku do 30 czerwca 2009 roku. Wszyscy pacjenci przedłożyli pisemną zgodę (Informacje Pomocnicze S1), miejscowy komitet ds. etyki nie miał żadnych obiekcji (Informacje Pomocnicze S2). Biopsja węzłów wartowniczych w Klinice Dermatologii Uniwersytetu w Tuebingen w Niemczech została po raz pierwszy przeprowadzona w styczniu 1996 roku i od tej pory jest to zabieg przeprowadzany rutynowo przez czterech chirurgów-dermatologów u wszystkich pacjentów z CM z guzem o grubości 1.00mm lub więcej. Procedura SLNB została również przeprowadzona u 101 pacjentów z mniejszymi guzkami w przypadku wystąpienia dodatkowych niekorzystnych czynników prognostycznych tj. poziom zaawansowania IV- V , owrzodzenie lub regresja nowotworu.

Zgodnie z zaleceniami Niemieckiego Towarzystwa Dermatologicznego przeprowadzono obserwację w postaci badań przedmiotowych co trzy miesiące od 1 roku do 5 lat po zdiagnozowaniu nowotworu pierwotnego, dwa razy do roku w 6 - 10 roku i odpowiednio dwa razy do roku badanie ultrasonograficzne węzła chłonnego i raz w roku badanie krwi [17]. Lokalizacja czerniaka pierwotnego została podzielona na pięć obszarów anatomicznych: głowa ze skórą głowy i szyją, przednia część tułowia, tylna część tułowia, kończyny górne i dolne. Badanie histopatologiczne węzłów wartowniczych zostało przeprowadzone w oparciu o cztery wycinki seryjne wykonane na każdym z dwóch pięt. Wycinki z każdego poziomu zostały zabarwione metodą H&E oraz immunohistochemiczną na obecność białka S-100, HMB-45 i Melan-A. Udokumentowano raporty odpowiedzialnych za tą procedurę dermatologów-histopatologów. Zgodnie z klasyfikacją czerniaka wg 2002 AJCC nie uznano za dodatnie zabiegów SLNB podczas których wykryto obecność dodatnich izolowanych komórek nowotworowych lub mikroprzerzuty $\leq 0.1\text{mm}$ [18].

Nawroty, które wystąpiły podczas obserwacji zostały rozpoznane jako przerzuty miejscowo-regionalne (przerzuty satelitarne/in-transit), przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i przerzuty odległe. Analizie poddano przerzuty miejscowo-regionalne, węzłowe i odległe. Przerzut satelitarny został określony jako nawrót w najbliższym otoczeniu czerniaka 2cm od krawędzi szerokiego cięcia. Przerzut in-transit został określony jako przerzut podskórny od 2 cm do miejsca lokalizacji pierwszego węzła. Niniejsza analiza uwzględniła tylko pierwszy rodzaj nawrotu. Za fałszywie-ujemne wyniki SNB uznano zabiegi podczas których pierwsze badanie histopatologiczne dało wynik ujemny, jednak u pacjentów wystąpił nawrót nowotworu w obszarze węzła chłonnego. Wyniki SNB pacjentów, u których nastąpił nawrót nowotworu satelitarny lub in-transit po którym wystąpił nawrót w obrębie węzła regionalnego nie zostały uznane za fałszywie-ujemne na podstawie założenia, że choroba nie mogła być obecna w węzłach regionalnych w czasie przeprowadzania biopsji.

Analiza statystyczna

Analizy statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu oprogramowania statystycznego SPSS 19 (PASW, IBM SPSS, Chicago, IL, USA). Zmienne numeryczne zostały opisane za pomocą wartości średniej i odchylenia standardowego (SD) w przypadku dystrybucji zbliżonej do normalnej lub wartości średniej i zakresu międzykwartylowego (IQR) w przypadku odchylenia. Proporcje przedstawiono z 95% przedziałem ufności (95%-CI).

Do obliczenia czasu obserwacji w przypadku typowego dla czerniaka całkowitego czasu przeżycia (OS) i daty pierwszego nawrotu w przypadku przeżycia bezobjawowego (DFS) wykorzystano odpowiednio czas pomiędzy pierwszym wycięciem histologicznie zdiagnozowanego CM i datę ostatniej wizyty kontrolnej lub datę zgonu. Za "przypadki" uznano tylko zgony na skutek CM (zgony typowe dla czerniaka). W przypadku gdy śmiertelność i przyczyna zgonu nie zostały wyraźnie odnotowane systematycznie zwracano się do urzędów stanu cywilnego. Prawdopodobieństwo przeżycia przy 97%-CI zostało obliczone zgodnie z metodą Kaplana-Meiera i porównane ze statystykami testu log-rank. Aby ocenić znaczące, niezależne czynniki prognostyczne wykorzystano wieloczynnikowy model proporcjonalnego ryzyka Coxa. Taki sam model otrzymano po przeprowadzeniu procedur etapowych w jedną i drugą stronę w obrębie procesu analizy wieloczynnikowej. Wyniki modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa zostały określone mianem ryzyka względnego (współczynniki ryzyka) przy 95%-CI i p-wartościach. Podczas analizy p-wartości mniejsze niż 0.05 zostały uznane za statystycznie istotne.

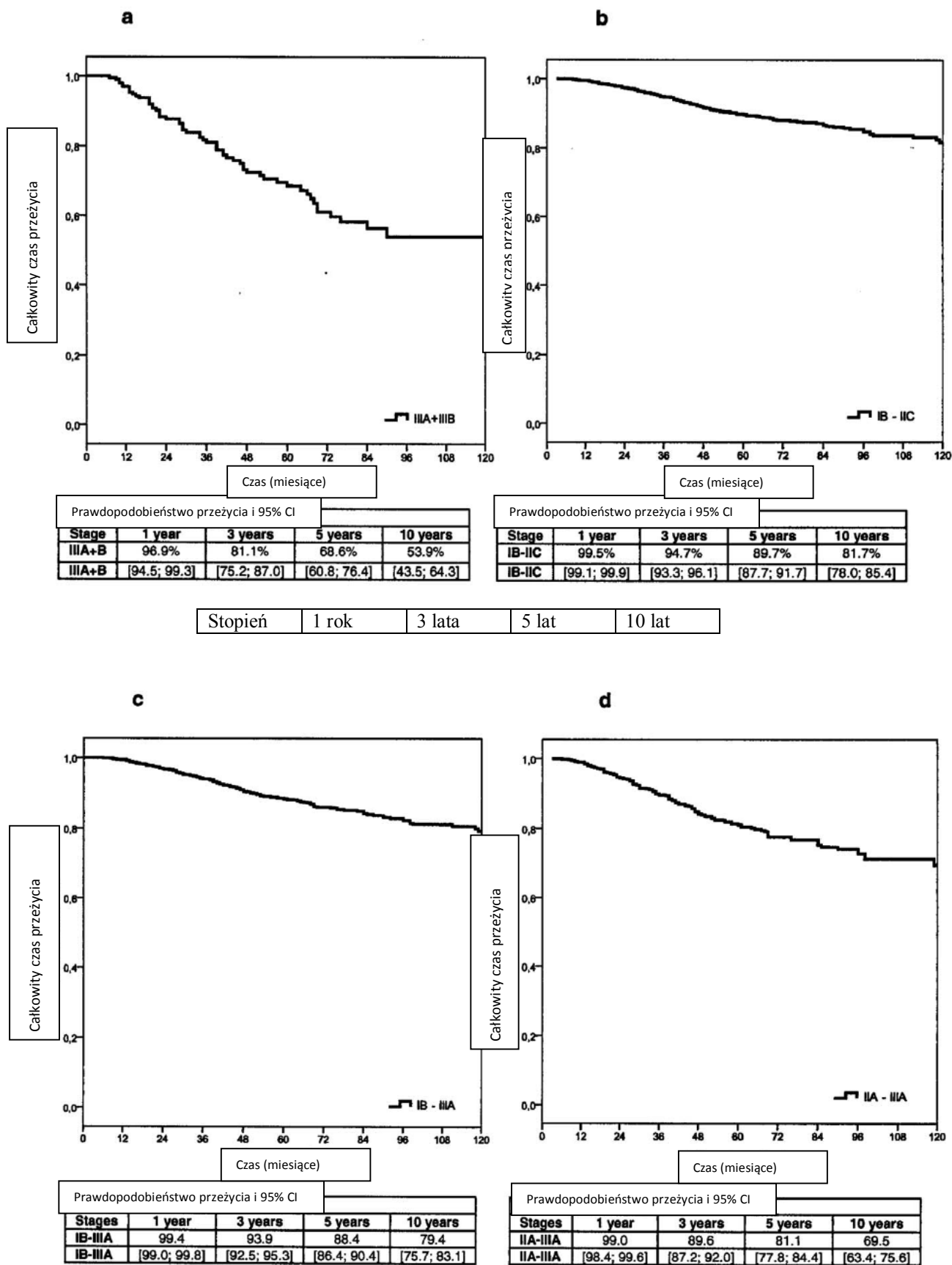
Wyniki

Wybór pacjentów

Od stycznia 1996 roku do czerwca 2009 w Klinice Dermatologii w Tuebingen w Niemczech udokumentowano 6.028 przypadków pacjentów ze zdiagnozowanym czerniakiem skóry. Wykluczono pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, z nieokreślonym ogniskiem nowotworu pierwotnego lub czerniakiem pozaskórnym (n=660), pacjentów bez SLNB (n=3.330) oraz pacjentów z okresem obserwacji krótszym niż 3 miesiące (n=129). Obecna kohorta składała się z 1909 pacjentów u których oszacowano stopień zaawansowania po przeprowadzeniu zabiegu SLNB, z tego 1697 (88.9%) z wynikiem ujemnym i 212 (11.1%) z wynikiem dodatnim. Spośród 1697 pacjentów z ujemnym wynikiem SLNB u 99 (5.8%) grubość nowotworu wynosiła mniej niż 1.00mm podczas gdy u dwóch (0.0%) z 212 pacjentów z dodatnim wynikiem SLNB grubość nowotworu wynosiła poniżej 1mm. Przed przystąpieniem do zabiegu SLNB pacjenci zostali poddani badaniom przedmiotowym oraz badaniu ultrasonograficznemu węzła chłonnoego. Jeśli badania te sugerowały możliwość wystąpienia przerzutów wyniki te zostały uznane za makroprzerzuty ponieważ zostały wykryte za pomocą metod klinicznych i pacjenci ci nie zostali ujęci w niniejszej analizie.

Opis próby

Grupa 1909 pacjentów z CM u których przeprowadzono zabieg SLNB składała się z 53.0% mężczyzn i 47.0% kobiet. Średni wiek podczas diagnozy wynosił 55.9 lat (SD+/- 16.1), średnia grubość guza wynosiła 1.80 mm (IQR=[1.2, 2.8]). Owrzodzenie wystąpiło w przypadku 31.8% zmian patologicznych (Tabela 1). Łącznie procent pacjentów z nawrotami wyniósł 20.2% (N=385), 35.1% z pierwszych nawrotów stanowiły przerzuty satelitarne/in-transit (N=135), 30.9% regionalne przerzuty węzłowe (N=119) a 34.0% przerzuty odległe (N=131). Jeśli przerzuty pojawiały się równocześnie w innym miejscu za przerzut pierwszy uznawano przerzut o najgorszym rokowaniu. Odsetek fałszywie ujemnych SLN dla całej serii wyniósł 13.1%



Rycina 2. Całkowity czas przeżycia w różnych stopniach zaawansowania nowotworu pierwotnego zgodnie z klasyfikacją AJCC 2009
 a) Całkowity czas przeżycia u pacjentów z IIIA stopniem zaawansowania CM. b) Całkowity czas przeżycia u pacjentów z IB-II C stopniem CM. c) Całkowity czas przeżycia u pacjentów z IB-IIIA stopniem zaawansowania. d) Całkowity czas przeżycia u pacjentów z IIA-IIIA stopniem zaawansowania CM.

doi:10.1371/journal.pone.0029791.g002

Zgon z powodu choroby wystąpił u 10% pacjentów (n=190; 95% CI=8.7, 11.4). Informacje uzyskane podczas 5-letniego lub dłuższego okresu obserwacji pacjenta były dostępne w przypadku 35.3% pacjentów, 52% pacjentów zostało zdiagnozowanych po roku 2004 i w momencie przeprowadzania niniejszej analizy nie upłynął jeszcze pięcioletni okres obserwacji. Mediana OS dla całej grupy pacjentów wyniosła 44 miesiące (IQR=21.74); podczas gdy mediana DFS wyniosła 38 miesięcy (IQR=15.68).

Czynniki prognostyczne dla pacjentów, u których przeprowadzono zabieg SLNB

Za znaczące czynniki prognostyczne uznaje się analizę całkowitego przeżycia z określeniem wieku pacjentów ($p=0.035$)/analysis of OS identified age/, grubość guza ($p<0.001$), lokalizacja nowotworu ($p=0.001$), owrzodzenie ($p<0.001$), stopień inwazyjności wg Clarka ($p<0.001$), podtyp histologiczny ($p<0.001$) i status SLNB ($p<0.001$) (patrz Tabla 1 i Rycina 1a-f).

Tabela 2. Pięć i 10-letni okres przeżycia typowy dla czerniaka u pacjentów z czerniakiem skóry ze zmianami nowotworowymi wężła wartowniczego (n=1909) w liczbie 27,000 stopień I/II i 2,587 stopień IIIA/B porównanych do pacjentów opisanych przez Balcha et al. [15, 18].

Stopień	5-letni OS	10-letni OS		
	Balch	Obecne Badanie	Balch	Obecne Badanie
IB	brak	96%	brak	89.5%
T1b			85%	
T2			80%	
IIA	79-82%	87.0%	brak	79.2%
IIB	68-71%	78.1%	brak	64.3%
IIC	53%	72.6%	brak	66.0%
Mikroprzerzuty	67%	70.9%	brak	53.9%
III A	78%	72.6%	brak	56.4%
IIIB	59%	65.6%	brak	52.8%

Podobne wyniki uzyskano w przypadku analizy DFS dla wieku ($p=0.001$), grubość guza ($p<0.001$), lokalizacja ($p<0.001$), owrzodzenie ($p<0.001$), stopień inwazyjności wg Clarka ($p<0.001$), podtyp histologiczny ($p<0.001$) i status SLNB ($p<0.001$) (Patrz Tabela A).

5-letnie prawdopodobieństwo przeżywalności w przypadku czerniaka wyniosło 90.3% (95% CI: 88.5; 92.1) u pacjentów z ujemnym wynikiem węzłów i 70.9% (95% CI: 63.3, 78.5, $p<0.001$) u pacjentów z dodatnim wynikiem węzłów (patrz Tabela 1, Rycina 2a-d). 5-letni okres przeżycia bezobjawowego (DFS) w przypadku pacjentów po zabiegu SLNB z wynikiem ujemnym wyniósł 80.6% (95%CI: 78.2, 83.0) a w przypadku pacjentów z wynikiem SLNB dodatnim 46.0% (95% CI: 38.0, 54.1).

Po przeanalizowaniu stopni zaawansowania wg AJCC 2009 nie stwierdzono żadnej znaczącej różnicy w przypadku OS w stopniach IB-IIC w porównaniu do IB-IIIA, 5-letni OS wyniósł odpowiednio 89.7% i 88.5%, jak pokazano na rycinach 2b-c. U pacjentów z IIC stopniem zaawansowania 5-letni OS był podobny do OS u pacjentów stopnia IIIA (72.6%), DFS wyniósł odpowiednio 50.7 i 45.9%, patrz Tabela 1. Tabela 2 przedstawia porównanie wyników niniejszego badania z wynikami badania przeprowadzonego przez Balcha et al. [15].

Wieloczynnikowa analiza proporcjonalnego ryzyka Coxa pozwoliła określić niezależne, istotne czynniki prognostyczne bezobjawowego przeżycia w przypadku czerniaka a mianowicie grubość guza, owrzodzenie, lokalizację nowotworu, podtyp histologiczny i status SLNB, patrz Tabela 3. W przypadku guzów o grubości >4 mm względne ryzyko śmierci z powodu CM było podwyższone (5.2, 95%: 2.1, 12.7) w porównaniu do CM o grubości ≤ 1.0 mm ($p<0.001$, Tabela 3). Prawdopodobieństwo śmierci z powodu czerniaka u pacjentów o dodatnim wyniku SLNB było o 2.3 (95%CI: 1.6, 3.1) raza wyższe niż u pacjentów z wynikiem ujemnym ($p<0.001$). Wiek, płeć i poziom zaawansowania nowotworu wg Clarka nie uznano za niezależne istotne czynniki prognostyczne całkowitego i bezobjawowego czasu przeżycia.

Omówienie

W ciągu ostatnich dwudziestu lat biopsja wężła wartowniczego stała się standardową procedurą oceny stopnia zaawansowania nowotworu u pacjentów z pierwotnym CM i klinicznie niezmiennymi węzłami chłonnymi. Gdyby zabieg SLNB nie wchodził w zakres czynności podczas opieki nad pacjentem z CM pacjent mógłby nie zostać uznanym za nadającego się do prób klinicznych [1]. Wyłączenie go z prób klinicznych nie tylko zwolniłoby prace nad rozwojem bardziej efektywnych terapii ale mogłoby również działać na niekorzyść pacjenta uniemożliwiając mu otrzymanie odpowiedniej terapii.

Tabela 3. Czynniki prognostyczne przeżycia całkowitego (OS) i bezobjawowego (DFS) u pacjentów z CM węzła wartowniczego (n=1909). Wyniki wieloczynnikowej analizy proporcjonalnego ryzyka Coxa.

Czynnik prognostyczny	OS [#]			DFS ^{##}		
	RR	95%CI	p-wartość	RR	95%CI	p-wartość
Grubość guza			<0.001			<0.001
≤1.0mm	1			1		
1.01-2.0mm	1.6	0.69, 3.8		2.1	1.1, 3.8	
2.01-4.0mm	3.1	1.3, 7.2		3.8	2.0, 7.2	
>4.0mm	5.2	2.1, 12.7		5.7	3.0, 11.1	
Owrzodzenie*			<0.001			<0.001
Brak	1			1		
Obecne	2.1	1.5, 3.0		2.2	1.7, 2.9	
Umiejscowienie			<0.001			<0.001
Kończyna górna	1			1		
Głowa i szyja	3.8	1.7, 8.3		3.1	1.9, 5.0	
Kończyna dolna	2.5	1.3, 4.9		2.4	1.6, 3.6	
Tułów	4.9	2.5, 9.6		2.9	1.9, 4.3	
Status SLNB			<0.001			<0.001
Ujemny	1			1		
Dodatni	2.3	1.6, 3.1		2.3	1.8, 3.0	
Podtyp histologiczny**			= 0.034			=0.014
SSM	1			1		
NM	1.1	0.73, 1.5		0.82	0.63, 1.1	
LMM	0.72	0.20, 2.5		0.56	0.26, 1.2	
ALM	2.2	1.3, 3.7		1.3	0.91, 1.9	
Inny	0.64	0.29, 1.4		0.54	0.32, 0.91	
Płeć			=0.422			=0.639
Wiek			=0.166			=0.133
Poziom zaawansowania wg Clarka			=0.823			=0.747

RR=wskaźnik ryzyka; 95% CI = 95% przedział ufności

* Dostosowano do 304 brakujących wartości; Dostosowano do 90 brakujących wartości;

wskaźnik przeżywalności typowej dla czerniaka został dostosowany do odchyłeń spowodowanych wiekiem i płcią

wskaźnik przeżywalności bezobjawowej został dostosowany do odchyłeń związanych z wiekiem

Celem niniejszego badania było oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia i czynników prognostycznych u 1909 pacjentów z CM po zabiegu SLNB. Do tej pory opublikowano informacje dotyczące zaledwie kilku kohort pacjentów z pierwotnym CM i pełną oceną stopnia zaawansowania za pomocą procedury SLNB [2, 12, 13, 19]. U większości opublikowanych kohort u których przeprowadzono analizę przeżywalności ocena stopnia zaawansowania nowotworu w węzłach chłonnych była albo niepełna albo nie było możliwości porównania jej z obecnymi wynikami [3,16,19]. W porównaniu z wcześniej opublikowanymi kohortami u których ocena stopnia zaawansowania była niepełna [18] nasze badania przedstawiają większe prawdopodobieństwo przeżycia. Dodatkowo oszacowaliśmy prawdopodobieństwo przeżycia u grup pacjentów o różnym stopniu zaawansowania, u których występowało zwiększone ryzyko nawrotów i którzy mogliby się kwalifikować do terapii wspomagającej.

Dane związane z prawdopodobieństwem przeżycia, konkretnie określone dla danego stopnia zaawansowania, mogą być użyteczne do obliczania wielkości próby podczas dalszych badań nad czerniakiem. W klasyfikacji stopnia zaawansowania 2009 AJCC Balch i jego współpracownicy przebadali 27000 pacjentów z CM w stopniu I/II i 2313 w stopniu III oraz przeanalizowali dane z obserwacji pochodzące z bazy danych AJCC dot. oceny stopnia zaawansowania czerniaka. Dla 27000 pacjentów z CM pierwotnym I/II stopnia najbardziej dominującymi czynnikami prognostycznymi były grubość guza, wskaźnik mitotyczny i owrzodzenie.

Porównując wyniki Bacha et al. [18] do wyników niniejszego badania u naszych pacjentów odnotowano zaawansowane prawdopodobieństwo 5-/10-letniego przeżycia, patrz Tabela 2. Rozbieżności te oraz wyższe prawdopodobieństwo przeżycia dla stopnia IB-IIIC w naszej analizie może być spowodowane faktem, że opublikowane przez Balcha et al [18] dane dotyczące

27000 pacjentów w I/II stopniu zaawansowania mogą obejmować również pacjentów, którzy nie zostali poddani zabiegowi SLNB, w związku z czym ich wyniki nie były prawdziwie ujemne pod kątem mikroprzerzutów [18]. Rozbieżności pomiędzy naszymi wynikami i wynikami Balch'a są największe zwłaszcza w stopniach IIB-IIC (Tabela 2). Jednakże wśród 27000 przebadanych pacjentów stopnia IIB-IIC ryzyko wystąpienia nierozpoznanych mikroprzerzutów było najwyższe [18].

W ostatnich latach opublikowano kilka prac na temat czynników prognostycznych czerniaka pierwotnego u pacjentów z ujemnym wynikiem SLNB [3,18,19], które potwierdziły znaczenie wpływu grubości guza i owrzodzenia. Yee et al. określił podobny 5-letni OS wynoszący 90% dla wszystkich pacjentów z ujemnym wynikiem SLNB oraz wahający się od 78% do 94% dla pacjentów z lub bez owrzodzeń co stanowi wynik niemalże identyczny do naszych wyników (Tabela 1a,b) [3]. W badaniu tym SLNB stwierdzające obecność izolowanych dodatnich komórek nowotworowych lub mikroprzerzutów $\leq 0.1\text{mm}$ nie zostały uznane za dodatnie. Jest to zgodne z ostatnio opublikowaną pracą grupy Eggermonta [20]. W badaniu tym van der Ploeg et al przebadali 1,080 pacjentów; dla 91% pacjentów z mikroprzerzutami o średnicy $<0.1\text{mm}$ 5-letni OS okazał się być podobny do OS pacjentów z ujemnym wynikiem SLNB. Wyniki te są zgodne z niniejszą analizą [20]. 5-letni OS dla pacjentów z mikroprzerzutami od 0.1 do 1.0mm wynosił 74% [20] czyli podobnie jak w przypadku pacjentów ze stopniem IIIA w naszej pracy (72.6%).

Owrzodzenie pozostaje drugim pod względem znaczenia czynnikiem prognostycznym związanym z niższą przeżywalnością [7,15,16,18]. Współczynniki przeżywalności pacjentów u których stwierdzono owrzodzenie CM wcześniej okazały się być zbliżone do współczynników pacjentów z CM o grubości nowotworu większej o jeden stopień, u których nie stwierdzono owrzodzenia [15, 18]. Jest to zgodne z naszymi wynikami, które udowodniły, że owrzodzenie jest niezależnym, istotnym czynnikiem prognostycznym w przypadku pierwotnego CM i w odniesieniu do całej grupy pacjentów, u których określono stopień zaawansowania nowotworu za pomocą zabiegu SLNB (Tabela 1, 3 i Rycina 1c,d).

W naszej grupie pacjentów z dodatnim i ujemnym wynikiem SLNB za pomocą analizy wieloczynnikowej określono niezależne, istotne czynniki prognostyczne dla DFS i OS takie jak status SLNB, grubość guza, owrzodzenie, podtyp histologiczny i umiejscowienie. Rodzaj podtypu histologicznego i miejsce lokalizacji mogą stanowić źródło informacji niezbędnych do określenia podgrup do badań klinicznych. Udowodniono, że status SLN jest wysoce istotnym czynnikiem prognostycznym z 5-letnim OS wynoszącym 90.3% w przypadku ujemnego wyniku SLNB i 70.9% w przypadku SLNB z wynikiem dodatnim. Liczne publikacje [3,4,12,13] potwierdzają wpływ statusu SLN, grubości guza i owrzodzenia na

DFS i OS. Dodatkowo odnotowano, że podtyp histologiczny jest kolejnym istotnym niezależnym czynnikiem prognostycznym [21,22] dla OS i DFS. Badania pacjentów z ujemnym wynikiem SLNB nie potwierdziły tego wyniku [3]. U pacjentów z III stopniem zaawansowania choroby lokalizacja nowotworu okazała się być kolejnym czynnikiem prognostycznym [15].

Jedynym ograniczeniem niniejszej pracy jest brak informacji na temat wskaźnika mitotycznego. Do stycznia 2010 roku nie określono w Niemczech wskaźnika mitotycznego czerniaka pierwotnego. Jednakże oczekujemy, że ograniczenie to miałyby w sposób znaczący wpływać na nasze wyniki. Przy pozytywnym wskaźniku mitotycznym wzrasta stopień zaawansowania pacjentów z guzem o grubości poniżej 1.0mm co byłoby wtedy sklasyfikowane jako stopień IB zamiast IA. W naszej grupie badawczej liczba pacjentów z guzem o grubości mniejszej niż 1mm była mała (95.3%) w związku z czym nie jest prawdopodobna znacząca zmiana wartości OS i DFS.

Wnioski

Celem niniejszej pracy było oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia i czynników prognostycznych 1909 pacjentów z CM u których przeprowadzono zabieg SLNB. Pięcioletnie współczynniki przeżywalności dla różnych podgrup nadających się do leczenia wspomagającego okazały się być dość korzystne (pięcioletni Całkowity Czas Przeżycia (OS) wynoszący 89.7% w przypadku stopnia IB-IIC, 88.4% w stopniach IB-III A, 81.1% w stopniach IIA-III A, 68.8% w stopniach IIIA/B. Rokowania dla pacjentów z pierwotnym CM bez mikroprzerzutów w SLNB wydają się być bardziej korzystne niż wcześniej uważano. Sugeruje się, że główna przyczyna leży w wykluczeniu ze stopni I -II pacjentów z węzłem wartowniczym dodatnim. Istnieje konieczność dostosowania obliczeń wielkości próby do prawdopodobieństwa przeżycia, jak jest ono sklasyfikowane zgodnie z obecnie aktualnym systemem stopniowania AJCC.

Informacje Dodatkowe

Informacje Dodatkowe S1 Świadoma Zgoda (PDF)

Informacje Dodatkowe S2 Oświadczenie miejscowego Komitetu Etycznego (PDF)

Wkład autorów

Pomysł i projekt badań: UL GG. Badania przeprowadzili: OE UL PB CG. Analiza danych: OE UL PB CG. Udział w zapewnieniu odczynników/materiałów/narzędzi do analizy: TE FM BW GM HB UL. Pracę napisali: OE UL PB CG.

Piśmiennictwo

1. Balch CM, Morton DL, Gershenwald JE, McMasters KM, Nieweg OE, et al. (2009) Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 60: 872–5.
2. Phan GQ, Messina JL, Sondak VK, Zager JS (2009) Sentinel lymph node biopsy for melanoma: indications and rationale. *Cancer Control* 16: 234–9.
3. Yee VS, Thompson JF, McKinnon JG, Scolyer RA, Li LX, et al. (2005) Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 12: 429–39. PLoS ONE | www.plosone.org
4. Essner R, Conforti A, Kelley MC, Wanek L, Stern S, et al. (1999) Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. *Ann Surg Oncol* 6: 442–9.
5. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, et al. (2006) Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 355: 1307–17.
6. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF (2008) The rationale for sentinel-node biopsy in primary melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 5: 510–1.
7. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, et al. (2001) Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery* 130: 151–6.
8. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, et al. (2005) Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 242: 302–11.
9. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, et al. (2000) Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol* 7: 469–74.
10. Chao C, Wong SL, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, et al. (2002) Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg* 184: 520–4.
11. Gadd MA, Cosimi AB, Yu J, Duncan LM, Yu L, et al. (1999) Outcome of patients with melanoma and histologically negative sentinel lymph nodes. *Arch Surg* 134: 381–7.
12. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, et al. (1998) Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 16: 2253–60.
13. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W (2003) Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes—one institution's experience. *Melanoma Res* 13: 35–43.
14. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ, III (2000) Current therapy of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg* 105: 1774–99.
15. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, et al. (2010) Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 28: 2452–9.
16. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, et al. (2001) Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19: 3622–34.
17. Garbe C (2003) A rational approach to the follow-up of melanoma patients. *Recent Results Cancer Res* 160: 205–15.
18. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, et al. (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27: 6199–206.
19. Zogakis TG, Essner R, Wang HJ, Turner RR, Takasumi YT, et al. (2005) Melanoma recurrence patterns after negative sentinel lymphadenectomy. *Arch Surg* 140: 865–71.
20. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, et al. (2011) Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol* 29: 2206–14.
21. Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, et al. (2010) Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 20: 330–7.
22. Mandala M, Imberti GL, Piazzalunga D, Belfiglio M, Labianca R, et al. (2009) Clinical and histopathological risk factors to predict sentinel lymph node positivity, disease-free and overall survival in clinical stages I–II AJCC skin melanoma: outcome analysis from a single-institution prospectively collected database. *Eur J Cancer* 45: 2537–45.