

A melanoma áttétképzésének klinikai jellemzői

Somlai Beáta

Semmelweis Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinika, Budapest

Klinikailag I. stádiumú melanomás betegek kb. 1/3-ánál lehet kiújulásra számítani. A szerző áttekinti a kórlefyást meghatározó legfontosabb prognosztikai tényezőket, az áttétek gyakoriságát, típusait, kialakulásuk időbeli megoszlását. Elsőként az áttétek kb. 2/3-a alakul ki limfogén, majd 1/3-uk később hematogén úton. A metasztázisok 75-80%-a a diagnózist követő első 3 évben, míg 3-4%-a 10 éves tünetmentesség után jelentkezik. Az áttétképzés adatai aláhúzzák az egész életen át tartó követés fontosságát. *Magyar Onkológia 47:85-88, 2003*

Approximately one third of clinical Stage I melanoma patients will experience disease recurrence. The author reviews the main prognostic factors predicting the outcome of melanoma patients, the incidence, pattern and time of first metastases. Of all recurrences, two third will occur earlier by the lymphatic, and one third later by the hematogenous pathway. 75-80% of recurrences develop in the first 3 years, 3-4% of metastases occur after 10 years of disease-free interval. The data emphasize the value of lifelong follow-up. *Somlai B. Clinical characteristics of melanoma metastasis. Hungarian Oncology 47:85-88, 2003*



A melanoma – más malignus tumorokkal összehasonlítva is – kiemelkedő áttétképzési tulajdonságokkal rendelkezik. Biológiai sajátosságai révén már kis tumormasszából is létrejöhet a daganatsejtek szóródása, mely a későbbiekben áttétek kialakulásához vezet.

A metasztázisképzés esélyére és ezzel a várható kórlefyásra a prognosztikai faktorok alapján következtethetünk, melyek elemzése az utóbbi 30 évben intenzíven folyt és sok új ismeretet hozott. A bonyolult összefüggések felismeréséhez a gyors ütemben fejlődő információs technológia biztosította a megfelelő hátteret.

A prognosztikai faktorokra irányuló vizsgálatoknál visszatérő problémát jelentett a nem megfelelő betegszám, a primer tumor eltérő patológiai szempontok alapján történő értékelése, a sebészi ellátás és az adjuváns kezelés különbözősége, stb. A csoportok heterogenitásának kiküszöbölésére a világ 13 vezető melanoma központja közös prospektív vizsgálatot indított. Az összesített adatbázisban levő 30 450 beteg közül, a minőségbiztosítás szempontjainak betartása mellett, végül 17 600, azonos sebészi elvek szerint ellátott, egyeztetett szövettani szempontok alapján értékelt és megfelelően hosszán követett beteg adatait

elemzték. Megállapításukat statisztikai módszerekkel támasztották alá. 2001-ben publikált eredményeik a kórlefyásért felelős faktorok meghatározásán túl a melanoma új staging rendszerének is alapjául szolgáltak (1).

Vizsgálataik szerint a primer tumorral, áttét nélkül felismert esetekben a klinikai jellemzők közül az életkor, a nem és a daganat elhelyezkedése hat a túlélésre. A férfiaknak és az idősebb korosztálynak rosszabbak a túlélési esélyei, mint a nőknek és a fiatalabb életkorúaknak. Az anatómiai elhelyezkedés alapján a végtagi lokalizáció tűnik kedvezőbbnek.

Ezen klinikai adatokon kívül a kórlefyást igazán meghatározó tényezők a primer tumor patológiai jellemzői, a legnagyobb vertikális tumorvastagság, illetve az ugyancsak mikroszkóppal észlelt ulceráció. A tumorvastagság és az ulceráció szoros összefüggést mutat, azaz a daganat Breslow (4) szerint mért vastagságától függően az ulceráció is szignifikánsan nő. A daganat mélységi inváziója kisebb mértékben hat a túlélésre, jelentősége csak a vékony (< 1 mm) tumoroknál érvényesül, vastag daganatoknál hatása már nincs.

Prognosztikai szempontból lényeges még a tumorsejtekkel infiltrált nyirokcsomók számának és az infiltráció mértékének (mikro- vagy makrometasztázis) ténye is.

Kinél várható áttét?

A diagnózis felállításakor még csak primer tumorral rendelkező betegeknél különböző szerzők

Közlésre érkezett: 2003. január 10.
Elfogadva: 2003. március 1.

Levelezési cím: Dr. Somlai Beáta, SE Bőr- és Nemikórtani Klinika, 1085 Budapest Mária u. 41. Tel.: 266-0467, Fax: 267-6974, E-mail: sombea@bor.sote.hu

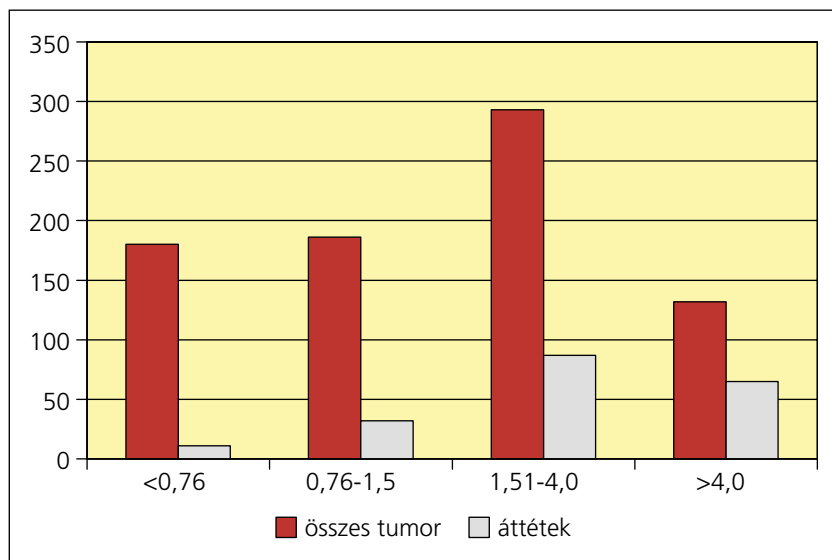
a későbbi kórlefordulás során 15,5–35,9%-ban észlelték kiújulást (2, 9, 14, 16, 18).

A Scottish Melanoma Group adatbázisában szereplő 1979-1994 között diagnosztizált 1568 I. stádiumú beteg 5 éves megfigyelési időszaka alatt 293 (19%) áttét alakult ki. A daganatvastagság növekedése nem csupán az áttétek kialakulásának gyakoriságát fokozta, hanem szignifikánsan csökkentette a tünetmentes időszak hosszát is (5).

Az áttétek aránya a tumorvastagságtól függően jelentős eltéréseket mutat. A vékony tumoroknál a kiújulás csupán az esetek néhány százalékában fordul elő, s ez a daganat vastagságának növekedésével fokozódik. Különböző centrumok adatai szerint 0,76–1,5 mm tumorvastagság között 8–15%, 1,51–4,0 mm között 27–35%, 4 mm felett 47–51%-ban alakultak ki áttétek (3, 9, 15).

Saját beteganyagunkban az 1979-2000 között észlelt 210 metasztázis 6,5%-a a 0,75 mm-nél vékonyabb tumoroknál, 17%-a 0,76–1,5 mm közötti, 29,6%-a 1,51–4,0 mm közötti, 49,2%-a pedig a 4 mm-nél vastagabb daganattal felismert betegcsoportban lépett fel (1. ábrát).

1. ábra.
Az első áttétek aránya a különböző tumorvastagsági csoportokon belül (Semmelweis Egyetem Bőrklinika melanoma adatbázisa 1979-2000)



2. ábra. Lábfőjre lokalizálódó melanoma okozta multiplex, amelanotikus, limfogén úton létrejövő, in-tranzit áttétek



A sentinel nyirokcsomó tumoros érintettsége ugyancsak összefüggést mutat a primer tumor vastagságával. Haddad és mtsai 693 beteg 14,52%-ában észlelték sentinel nyirokcsomó-pozitivitást (8). A mikrometasztázisokat a tumorvastagság függvényében vizsgálva a <0,76 mm-es daganatok esetében 0%-ban, 0,76–1,0 mm között 5,3%-ban, 1–1,5 mm között 8%-ban, 1,5–4 mm között 19%-ban, >4 mm tumor esetében már a nyirokcsomók 29%-ában találtak tumoros infiltrációt.

A vékonyabb tumorok (<1,5 mm) általában kedvező prognózisúak, bár kis hányadukban a daganatos folyamat szintén progrediál. Massi és mtsai 287 ilyen beteg morfometriás paramétereit vizsgálták (13). Egyváltozós analízissel elemezték a kornak, az anatómiai lokalizációnak és az inváziós mélységnek nem volt hatása a kórlefordulásra, ugyanakkor a férfi nem, az acrolentiginosus szövettani típus, a tumorvastagság és a regresszió, a tumorsejtekkel infiltrált bőrvastagság aránya, ennek regresszióval is kombinált típusa és a gyulladási infiltrátum hiánya szignifikánsan befolyásolta a progressziót. Ugyanezeket a mutatókat multivariációs analízissel elemezve azt találták, hogy kizárólag a tumorvastagság és a regressziós vastagság, valamint a peritumorális és intratumorális gyulladási infiltrátum határozza meg a prognózist. Gyulladási infiltrátum esetén az 5 éves túlélés 93,4%-os volt, míg annak hiányakor csak 63,8%.

Hol várható az első áttét?

Az első áttét kb. 2/3-a limfogén úton keletkezik és klinikailag szatellita-, in-tranzit- (2. ábra), illetve regionális nyirokcsomóáttétként jelentkezik (2, 14, 16). Hofmann 630 primer tumorral diagnosztizált betege 127 első áttétét elemezte, melyből 28% szatellita és in-tranzit, 37% regionális nyirokcsomó, 3% ezek kombinációja, 22% távoli, 8% egyidejűleg távoli és regionális metasztázis volt (9). Az áttétek hasonló megoszlást mutattak egy másik betegcsoportban, ahol az első kiújulás 22%-a szatellita és in-tranzit, 43%-a regionális, 5%-a ezek kombinációja, 22%-a távoli, 5%-a egyidejűleg észlelt távoli és regionális áttét volt (18).

Saját beteganyagunkban az észlelt első metasztázisok 71%-a limfogén, 28%-a hematogén úton alakult ki (3. ábra). Martini 202 első áttétét elemzett, melyből 81% limfogén, 17% hematogén úton keletkezett (12). Vizsgálatai alapján feltételezi, hogy a daganatvastagság és a kialakult áttétek limfogén, illetve hematogén volta között összefüggés van. Eszerint a 3 mm-nél vastagabb, lábszárra lokalizálódó primer tumoroknál főleg limfogén áttétek léptek fel, míg a fej-nyaki régióban elhelyezkedő, és ugyancsak 3 mm-nél vastagabb daganatoknál inkább hematogén áttétek alakultak ki.

A távoli, azaz hematogén úton létrejövő metasztázisok képezik az összes áttét kb. 1/3-át. A legkülönbözőbb szervekben kialakulhatnak, leggyakrabban a bőr (4. ábra), a tüdő, az agy, a máj és a csontok érintettsége (2, 14, 16). A távoli áttétek kórlefordulást meghatározó szerepe az adott szervtől, illetve

azok számától függ. A nem-viszcerális áttétek (bőr, subcutis, távoli nyirokcsomók) kedvezőbb lefolyásúak, mint a viszcerális metasztázisok. Ez utóbbiak között is eltérő a várható túlélés, tüdőáttéteknél hosszabb, mint agyi- vagy májáttéteknél.

A Meier és mtsai által vizsgált betegek között szatellita- és in-tranzit áttétek 21,7%-ban, a regionális nyirokcsomóáttétek 50,2%-ban, távoli áttétek 28,1%-ban keletkeztek, melyek fellépését a szerzők szerint az anatómiai elhelyezkedés, a nem és a tumorvastagság határozta meg. Ezek közül legfontosabb tényezőnek a lokalizáció tűnt (14).

Az áttétek különböző úton jöhetnek létre, melyeket véleményük szerint a primer tumor lokalizációja határoz meg, eszerint más a törzs és a felső végtag, illetve a fej-nyaki és alsó végtagi elhelyezkedés jelentősége. Vizsgálataik szerint az előbbi esetben a daganatok több mint 30%-a közvetlenül távoli áttétet adott, míg az utóbbiban ugyancsak több mint a tumorok 30%-a szatellita és in-tranzit áttétet képezett. A 4 mm-nél vastagabb tumorok esetében, amennyiben azok a törzsre lokalizálódtak, a primer távoli áttétek gyakoribbak voltak, mint végtagi lokalizációnál. Ugyanezen adatbázisból történt korábbi elemzés alapján a legkedvezőtlenebb lokalizációnak a törzs, felkart, nyakat és a fejbőrt (angolul TANS-nak rövidítve) találták (7).

Meier és mtsai másik fontos észrevétele, hogy akiknél a kórlefolyás során bármikor távoli áttét alakult ki, az körülbelül mindig ugyanazon idő elteltével történt, függetlenül attól, hogy az első áttét távoli volt-e, vagy előzetesen keletkezett-e már szatellita, in-tranzit, illetve regionális metasztázis. Ez a megfigyelés a szerzők szerint arra utal, hogy már a limfogén áttétek kialakulása előtt megteremtődnek a távoli áttét létrejöttéhez szükséges szóródás feltételei.

Véleményük szerint ezzel megkérdőjeleződik a sentinel nyirokcsomó diagnosztikus értéke, illetve az elektív blockdiszekció terápiás haszna, mivel a fenti beavatkozásokkal egyidőben áttétek ugyan még nem mutathatók ki, de feltételezhető, hogy a hematogén szóródás már megtörtént.

Mikor várható az első áttét?

Melanománál az áttétek kb. 2/3-a a primer tumor felismerését követő első 3 évben kialakul (5, 9, 16). Az áttétképzés szempontjából legkritikusabb időszak elején inkább a limfogén áttétek dominálnak, a primeren távoli áttétek ehhez képest kissé eltolva jelentkeznek (2, 11, 12). A Meier és mtsai által elemzett betegek között a limfogén áttétek keletkezési ideje átlagosan 16 hónap, a távoli áttéteké 25 hónap volt (14). Más betegcsoportban a metasztázisok 79%-a az első 3 évben, 8%-a az 5–10 évig terjedő időszakban és 5,8%-a 10 év elteltével lépett fel (5). Martini betegek között az áttétek több mint 50%-a az első 18 hónapban, 80%-uk pedig az első 3 évben alakult ki (12). Korábban észlelték a metasztázist férfiaknál, ha a tumor a törzsre és a BANS régióra (back, arm, neck, scalp) lokalizálódott. Később keletkezett az áttét a primer tumor lábszári elhelyezkedése esetén, az 1,5

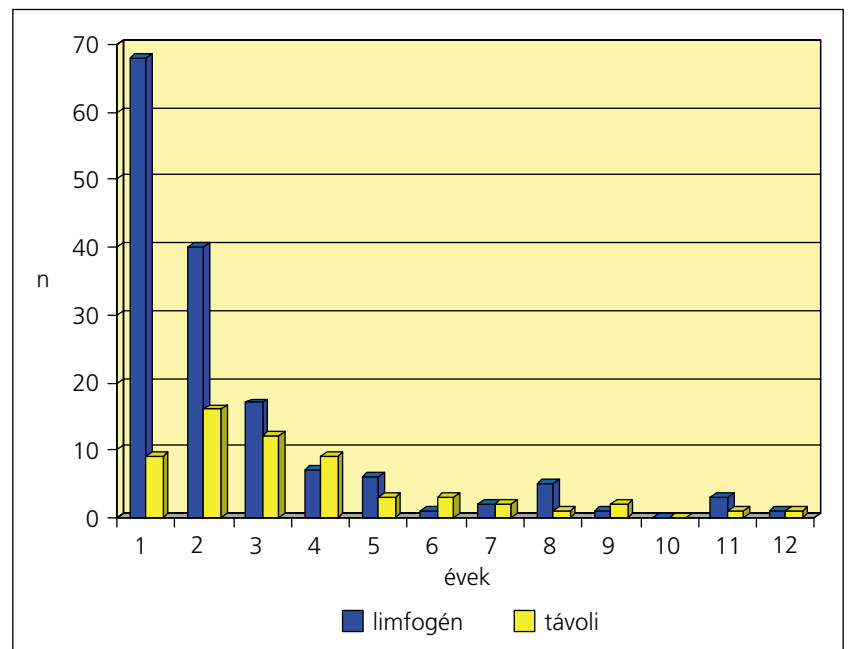
mm-nél vékonyabb tumoroknál. Az első évben lépett fel az áttétek 45,5%-a, 3 évben belül 79,2%-a, 5 évben belül 94,5%-a. A 3. év után az áttétképzés üteme jelentősen lelassul, de még 10 év után is számítani kell ún. késői áttétképződésre (2, 5, 6, 10, 17). Ellentétben azonban a korai áttétképzéssel, ahol az ismert prognosztikai tényezők segítséget nyújtanak a kiújulás esélyének megítélésében, késői áttétképzést befolyásoló faktorok nem ismeretesek. A túlélést ezekben az esetekben is a kialakult áttét(ek) helye határozza meg.

Saját beteganyagunk hasonló arányokat mutat. Az áttétek 62%-a az első 2 évben, 76%-a az első 3 évben jelentkezett. 10 év után észleltük az áttétek 2,8% -át.

Az áttétképzés egyéb vonatkozásai

Az áttétek fellépésének várható idejére és helyére vonatkozó adatok elemzése segíti a gondozási stratégia kialakítását is. Ismeretük meghatározza a

3. ábra.
Az első áttétek időbeli megjelenése
(Semmelweis Egyetem Bőrklínika melanoma adatbázisa 1979-2000)



4. ábra. Hematogén úton kialakuló kiterjedt cutan áttétképződés



prognosztikailag heterogén betegcsoportok körében a kontrollok gyakoriságát, és támpontot nyújt az áttétek kimutatásához szükséges vizsgálatok köreinek racionális meghatározásához is (2, 9, 12).

Az áttétképzés sajátos dinamikája miatt a betegeket egész életükön át célszerű gondozni. A gondozás hatékonyságának értékelésekor felmerül a kérdés, hogy ki észleli először az áttétet, az orvos, vagy a beteg? A Scottish Melanoma Group szerint az esetek 47%-ában elsőként a beteg észleli a metasztázisát és csak 26%-ban az orvos (5). Hasonló következtetésre jutott Baughan munkacsoportja is (3). Más centrum vizsgálata szerint az áttétek nagyobb részét az orvos fedezi fel (39% vs. 33%) (2). Függetlenül attól, hogy ki észleli elsőként az áttétet, a beteg önvizsgálatra való megtanítása elengedhetetlen, nem csupán a metasztázis, hanem az esetleges második melanoma korai felismerése miatt is.

Az áttétek klinikai szempontból történő elemzéséből származó ismeretek egyúttal alapul szolgálnak ahhoz is, hogy bármely adjuváns kezelés eredményességéről – a kritikus első 3 év elteltével – felelősséggel nyilatkozni lehessen.

A fentiekből érzékelhető, hogy a melanomás beteg szorongva feltett kérdésére „mire számíthatok?“, a gyakorló orvos még napjainkban is csak megközelítő pontossággal tud válaszolni.

Irodalom

- Balch CM, Soong S, Gerschenwald 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* 19:3622-3634, 2001
- Basseres N, Grob JJ, Richard MA, et al. Cost effectiveness of surveillance of stage I melanoma. *Dermatology* 191:199-203, 1995
- Baughan CA, Hall VL, Leppard BJ, et al. Follow-up in stage I malignant melanoma: an audit. *Clin Oncol* 5:174-180, 1993
- Breslow A. Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 172:902-908, 1970
- Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, et al. A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 140: 249-254, 1999
- Gamel JW, George SL, Edwards MJ, Seigler HF. The long-term clinical course of patients with cutaneous melanoma. *Cancer* 95:1286-1293, 2002
- Garbe C, Buttner P, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 75:2492-2498, 1995
- Haddad F, Stall A, Messina J, et al. The progression of melanoma nodal metastasis is dependent on tumor thickness of the primary lesion. *Ann Surg Oncol* 6:144-149, 1999
- Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, et al. Primary staging and follow-up in melanoma patients – monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 87:151-157, 2002
- Kofler R, Rieger E, Soyer HP, et al. Spätmetastasierung kutaner maligner Melanome. *Hautarzt* 45:145-148, 1994
- Lee YT. Loco-regional recurrent melanoma I. Natural history. *Cancer Treat Rev* 7:59-72, 1980
- Martini L, Brandani P, Chiarugi C, Reali UM. First recurrence analysis of 840 cutaneous melanomas: a proposal for a follow-up schedule. *Tumori* 80:188-197, 1994
- Massi D, Franchi A, Borgognoni L, et al. Thin cutaneous malignant melanomas (< 1.5 mm): Identification of risk factors indicative of progression. *Cancer* 85:1067-1076, 1999
- Meier F, Will S, Ellwanger U, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 147:62-70, 2002
- Mooney MM, Kulas M, McKinley B, et al. Impact on survival by method of recurrence detection in stage I and II cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 5:54-63, 1998
- Reintgen DS, Cox C, Slingluff CL Jr, Seigler HF. Recurrent malignant melanoma: the identification of prognostic factors to predict survival. *Ann Plast Surg* 28:45-49, 1992
- Schmied-Wendtner MH, Baumert J, Schmidt M, et al. Late metastases of cutaneous melanoma: An analysis of 31 patients. *J Am Acad Dermatol* 43:605-609, 2000
- Soong S, Harrison RA, McCarthy WH, et al. Factors affecting survival following local, regional or distant recurrence from localized melanoma. *J Surg Oncol* 67:228-233, 1998