Linfonodo sentinella aumenta sopravvivenza libera da malattia nel melanoma

Data 02 novembre 2006
Categoria dermatologia

La stadiazione del melanoma cutaneo primario di spessore intermedio mediante la tecnica del linfonodo sentinella identifica i pazienti con metastasi la cui sopravvivenza può essere prolungata mediante una linfoadenectomia immediata.

Allo scopo di valutare l'impatto dell'esame del linfonodo sentinella sulla sopravvivenza libera da malattia nel melanoma di spessore intermedio 1269 pazienti affetti da melanoma cutaneo primario di spessore intermedio (1.2 - 3.5 mm) sono stati sottoposti ad escissione allargata della lesione e randomizzati a sorveglianza postoperatoria dei linfonodi e linfoadenectomia in caso di recidiva linfonodale o all'esame del linfonodo sentinella con linfoadenectomia immediata in caso di micrometastasi rivenute nel linfonodo asportato.
Il tasso medio (±SE) della sopravvivenza stimata libera da malattia a 5 anni è stato del 78.3±1.6% nel gruppo biopsia e del 73.1±2.1% nel gruppo sottoposto ad osservazione (hazard ratio per l'evento morte, 0.74; 95% CI, 0.59 - 0.93; P=0.009). I tassi di sopravvivenza a 5 anni specifici per il melanoma sono risultati pari al 87.1±1.3% e 86.6±1.6%, rispettivamente. Nel gruppo biopsia la presenza di metastasi nel linfonodo sentinella è risultato l'indice prognostico maggiormente predittivo; il tasso di sopravvivenza a 5 anni è stato del 72.3±4.6% tra i pazienti con linfonodi sentinalla positivi e del 90.2±1.3% in quelli con linfonodi sentinella negativi (hazard ratio per l'evento morte, 2.48; 95% CI, 1.54 - 3.98; P<0.001). L'incidenza di micrometastasi nel linfonodo sentinella è stata pari al 16.0% (122 su 764 pazienti), mentre il tasso di recidiva linfonodale nel gruppo sottoposto ad osservazione è stato del 15.6% (78 su 500 pazienti). Il numero medio di linfonodi coinvolti è stato pari a 1.4 nel gruppo biopsia e del 3.3 in quello sottoposto ad osservazione (P<0.001), indicando che la malattia progredisce durante l'osservazione. Tra i pazienti con metastasi linfonodali, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è stato più alto tra quelli sottoposti a linfoadenectomia immediata rispetto a coloro che hanno subito la linfoadenectomia ritardata (72.3±4.6% vs. 52.4±5.9%; hazard ratio per l'eveno morte, 0.51; 95% CI, 0.32 - 0.81; P=0.004).
Gli autori concludono che la stadiazione del melanoma cutaneo primario di spessore intermedio mediante la tecnica del linfonodo sentinella fornisce importanti informazioni prognostiche ed identifica i pazienticon metastasi la cui sopravvivenza può essere prolungata mediante una linfoadenectomia immediata.

Fonte: NEJM, 2006; 355:1307-1317

Commento di Luca Puccetti

Il linfonodo sentinella, primo dei linfonodi di una stazione linfatica che drena una determinata regione cutanea, sembra essere la sede più probabile di metastasi precoci da melanoma. Nei pazienti con melanoma, la negatività del linfonodo sentinella depone per la negatività degli altri linfonodi della stazione, mentre la positività per micrometastasi rappresenta indicazione per la linfadenectomia selettiva. Il linfonodo sentinella è identificato mediante l'uso di un colorante blu associato o meno con un tracciante radioattivo iniettato nella zona del tumore primitivo. Il primo linfonodo ad assumere il colorante o tracciante è il linfonodo sentinella che viene escisso ed inviato all'esame istologico. In laboratorio le fettine ottenute dopo congelamento sono colorate con ematossilina eosina ed esaminate al microscopio. La procedura richiede circa 15 minuti. Se l'esame risulta positivo, il chirurgo esegue la linfoadenectomia nella stessa seduta. Per l'esame definitivo il linfonodo viene sezionato in fette di 2 mm ed incluso in paraffina. Da ciascun blocchetto vengono tagliate 10 sezioni da colorare con ematossilina eosina e 2 sezioni per lo studio immunoistochimico (proteina S 100 e l'HMB-45). Quando il numero di cellule maligne presenti nel linfonodo è elevato non si pongono problemi; può essere invece difficile identificare le micrometastasi. Più spesso le cellule maligne sono trovate nel seno subcapsulare o nei seni della corticale e della midollare del linfonodo. Le difficoltà nascono da cellule che simulano le cellule di melanoma: istiociti spesso raccolti nel seno subcapsulare, contenenti pigmento melanico (melanofagi), siderinico (siderofagi) o carbone (antracosi), che però sono negativi all'S100 e all'HMB45;
Questo lavoro dimostra che la strategia di esaminare mediante la tecnica del linfonodo sentinella i melanomi cutanei di spessore intermedio aumenta la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni in modo significativo rispetto alla semplice escissione allargata seguita dal monitoraggio linfonodale e susseguente linfoadenectomia in caso di recidiva linfonodale clinicamente evidenziabile. Inoltre nei pazienti con metastasi linfonodali il tasso di sopravvivenza (generale e non solo libero da malattia) a 5 anni è stato significativamente più elevato nei pazienti sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella rispetto a quelli sottoposti al monitoraggio. Una tappa cruciale per ottenere risultati significativi è l'esame del linfonodo sentinella e molto dipende dalla sensibilità delle tecniche usate per evidenziare le micrometastasi. L'incidenza delle metastasi linfonodali è risultata simile nei due gruppi dopo l'escissione, ma gli esiti sono stati diversi e questo indica che l'asportazione immediata aumenta le probabilità di sopravvivenza in quanto le metastasi linfonodali presenti nel gruppo sottoposto ad osservazione progrediscono e quando divengono clinicamente evidenti è spesso troppo tardi.

Commento di Antonella Romanini, oncologa, Presidente Associazione contro il melanoma
http://www.associazionecontromelanoma.it

Morton et al. hanno condotto uno studio multicentrico randomizzato con l'intento di valutare l'impatto della tecnica del linfonodo sentinella (LNS) sulla sopravvivenza di pazienti affetti da melanoma cutaneo di spessore compreso tra 1.2 e

3.5 mm, quelli pubblicati sono i risultati della terza analisi ad interim La presenza di metastasi linfonodali è il fattore prognostico principale in questo gruppo di pazienti e la tecnica del LNS, messa a punto dalle stesso Morton e dal suo gruppo più di 10 anni fa, ha consentito di effettuare la linfoadenectomia selettiva (solo ai pazienti che presentano micrometastasi nel LNS) evitando inutili morbilità a circa l'80% dei pazienti che non presentano metastasi nel LNS alla diagnosi. Lo studio, il più numeroso fino ad ora condotto sul LNS nei pazienti affetti da melanoma, dimostra chiaramente che la biopsia del LNS fornisce importanti informazioni prognostiche e identifica un sottogruppo di pazienti con metastasi linfonodali la cui sopravvivenza può essere prolungata dalla linfoadenectomia. Inoltre si dimostra che la tecnica del LNS è in grado di identificare nel linfonodo la presenza di micrometastasi 16 mesi prima che esse si rendano clinicamente evidenti. Il primo di questi risultati conferma quanto osservato nello studio osservazionale di Balch et al (JCO, 2001) che ha portato a includere nella stadiazione del melanoma le micrometastasi linfonodali. La tecnica è riproducibile ed ha una minima morbilità con un rate di falsi negativi del 3.4%. Anche il numero di linfonodi metastatici correla con la prognosi in questa malattia e una diagnosi più precoce della metastasi linfonodali implica il coinvolgimento di un numero inferiore di linfonodi metastatici e quindi ha un impatto sulla prognosi: in questo studio il numero medio di linfonodi metastatici nel gruppo di controllo era 3.3 rispetto a 1.4 nel gruppo in cui è stata effettuata la biopsia del linfonodo sentinella. All' analisi ad interim dei dati, la sopravvivenza dei due gruppi era simile, ma, considerando solo i pazienti con metastasi linfonodali nel LNS e che quindi erano stati sottoposti a linfoadenectomia, questi avevano un rischio di morire dimezzato rispetto al gruppo di osservazione (72% vs 52%, HR 0.51, p=0.004). Sebbene questo sia un obiettivo secondario, era stato previsto nel disegno dello studio e l'effetto di diluizione dovuto all'84% del pazienti in cui il LNS è negativo richiederebbe un numero di pazienti improponibile per uno studio clinico per dimostrare un vantaggio in sopravvivenza del 16% dei pazienti con LNS positivo. Nel sottogruppo di pazienti sottoposti a biopsia del LNS, la presenza di metastasi nel linfonodo era il fattore prognostico più importante e il rischio di morte era aumentato di 2,5 volte nei pazienti con LNS positivo, rispetto a quelli con LNS negativo (sopravvivenza a 5 anni 72 vs 90%, p<0.001) Ad oggi i risultati dello studio dimostrano che la sopravvivenza libera da progressione a 5 anni nei pazienti che hanno subito la biopsia del LNS è statisticamente superiore a quella del gruppo di osservazione (78 vs 73%, HR=0.74, p=0.009), tuttavia la mortalità specifica per melanoma è essenzialmente la stessa. La procedura diagnostica della biopsia del LNS nei pazienti affetti da melanoma di spessore intermedio, dopo la pubblicazione di questo studio ha un livello di evidenza di tipo I, e quindi è riconosciuta come procedura diagnostica standard nei pazienti con melanoma cutanei di spessore intermedio, per quanto ancora non ci sia una dimostrazione del fatto che la procedura, seguita da linfoadenectomia nei LNS positivi, conferisca un vantaggio in termini di sopravvivenza. Inoltre, i risultati di questo studio, soppiantano definitivamente il valore della linfoadenectomia elettiva (effettuata in seguito all'evidenza clinica della malattia linfonodale) in questo sottogruppo di pazienti.

Bibliografia

1) C. Urso, L. Borgognoni, L. Vaggelli, A. Giannini, A. Salvadori, E. Zini, U.M. Reali: Linfonodo sentinella nel melanoma cutaneo: l'esperienza nell'area fiorentina. Pathologica 95: 133-139, 2003.