

# Il linfonodo sentinella nel melanoma cutaneo.



Ann. Ital. Chir., LXXI, 2, 2000

G. Cesare Gesuelli, A. Berbellini\*,  
E. Brianzoni\*, S. Fattori\*, M. Simonacci\*\*,  
M. Sigona\*\*, M. Andrea Cardarelli\*\*\*

Ospedale Generale Provinciale di Macerata  
Divisione di Chirurgia Generale

\*Servizio di Medicina Nucleare

\*\*Divisione di Dermatologia

\*\*\*Servizio di Anatomia Patologia

## Introduzione

Tra le neoplasie maligne, il melanoma cutaneo è una di quelle che ha dimostrato, parallelamente all'aumento di incidenza (1-5), un netto miglioramento della prognosi a fronte di un'aggressività chirurgica sicuramente ridotta (6, 7). Basti pensare ai deludenti risultati delle mutilanti escissioni delle lesioni primitive con almeno 10 cm di tessuto sano circostante che, nella prima metà del secolo, avevano indotto ad un rassegnato astensionismo quanti ritenevano inutile qualunque approccio chirurgico. Molto controverso risultava anche il ruolo della linfoadenectomia gravata da pesanti sequele morfo-funzionali senza peraltro consentire miglioramenti prognostici.

Attualmente, grazie ad una diagnosi sempre più precoce, si possono operare pazienti in stadi favorevoli con elevati tassi di sopravvivenza a distanza riservando la linfoadenectomia regionale solo al sottogruppo selezionato che ne trarrà un reale beneficio. Per individuare questi pazienti, Morton nel 1992 (8) ha introdotto il concetto di "linfonodo sentinella" (LS), chiamando così la prima stazione di drenaggio linfonodale del territorio cutaneo sede del melanoma primitivo. Secondo l'Autore, la valutazione del LS consente di predire la situazione dell'intero gruppo linfonodale regionale, escludendo dalla linfoadenectomia i pazienti con LS negativo e riservandola esclusivamente a quelli con LS positivo.

Presso il nostro Ospedale, dall'Ottobre 1997, abbiamo creato un gruppo multidisciplinare che coinvolge il

## Abstract

### THE SENTINEL NODE IN CUTANEOUS MELANOMA

Background: *early node dissection offers increased survival in patients with node metastases only. The study of sentinel node (SN) using blue dye and radiolocalization permits to identify patients who could undergo lymphadenectomy.*

Methods: *at Department of Surgery of Macerata General Hospital 22 patients with melanoma of trunk or limbs at I and II stage were submitted to SN biopsy.*

Results: *SN was identified in all cases by combined approach. Dynamic lymphoscintigraphy permitted identification of SL when it was not the node nearest the tumor. Nodal metastases were found in 2 cases (9.1%) and the patients underwent regional lymphadenectomy. In 1 patient the SN was the only node with metastases. Both patients had high thickness melanomas. The measurement of radioactive exposition for operating room personnel and pathologist demonstrated that the technique is safe and without risks.*

Conclusions: *biopsy of SN is effective for identification of occult nodal metastases from cutaneous melanoma. Combined technique allows to localize SN in 100% of cases. There is not radioexposition for operators.*

Key words: Melanoma, sentinel node, lymphadenectomy, lymphoscintigraphy.

Chirurgo generale, il Dermatologo, ed il Medico nucleare per ottimizzare il trattamento dei pazienti affetti da melanoma cutaneo afferenti al nostro centro.

## Materiali e metodi

Nel periodo Ottobre 1997-Dicembre 1998 abbiamo osservato 22 pazienti candidabili allo studio del LS e dai quali abbiamo ottenuto il necessario consenso informato. I criteri di arruolamento sono stati: Breslow > 1 mm o lesione ulcerata, diagnosi istologica di melanoma, maggiore età, assenza di gravidanza e di plastiche cutanee

dopo escissione del tumore primitivo. Di essi 10 erano maschi e 12 femmine con un'età media di 53 anni (20-78 anni). Le localizzazioni del melanoma primitivo sono state 11 agli arti inferiori, 6 al tronco e 5 agli arti superiori. 10 pazienti erano al IV livello di Clark, 9 al III livello, 2 al II e 1 al I. Secondo la classificazione di Breslow 1 era > 3 mm, 9 erano tra 1.51 e 3 mm; 11 tra 0.76 e 1.50 mm; 1 < 0.76 mm. Abbiamo classificato i pazienti al I o II stadio basandoci su ecotomografia, tomografia assiale computerizzata e scintigrafia ossea. Solo 1 paziente ha effettuato la biopsia del LS in occasione dell'asportazione del tumore primitivo. Per gli altri il tempo medio trascorso tra il primo intervento e la biopsia è stato compreso tra 5 e 49 giorni con una media di 28.4 giorni. Abbiamo accuratamente evitato di sottoporre i pazienti a scintigrafia ossea nelle 72 ore precedenti la linfoscintigrafia per evitare che i bassi conteggi provenienti dal LS venissero mascherati dall'alta radioattività del fondo. La linfoscintigrafia è stata eseguita il giorno precedente l'intervento con iniezione intradermica di 10.8-22.2 MBq di  $Tc^{99m}$  microcolloidi di albumina (Albures<sup>TM</sup>, Amersham Sorin). Abbiamo praticato da 4 a 6 inoculazioni preferibilmente eseguite sui due versanti della ferita chirurgica e, dopo breve esercizio muscolare, abbiamo acquisito scintigrammi (matrice 128 x 128, 300 sec. di acquisizione) a 15', 60' e 120' dopo l'iniezione. Abbiamo eseguito uno studio dinamico con raccolta di 60 frames ognuno da 30 secondi e ottenuto scintigrammi in incidenza antero-posteriore, postero-anteriore e obliqua dei probabili bacini di drenaggio linfatico. Nelle localizzazioni al tronco abbiamo studiato ambedue le ascelle ed entrambi gli inguini. Per facilitare l'orientamento abbiamo eseguito "flood" di trasmissione con  $Tc^{99m}$  che permette di delineare i profili corporei e collocare spazialmente il linfonodo. Abbiamo localizzato i LS tatuando in corrispondenza la cute con matita dermatografica ed eseguito una misurazione della radioattività sulla sede del linfonodo, sulla sede dell'iniezione e sul fondo (bkg). A tal fine abbiamo usato un dispositivo portatile per rilevazioni di emissioni gamma (Gamma probe C-Trak) alimentato a batteria. Lo strumento è equipaggiato con sonda collimata ottimizzata per conteggio sul fotopicco del  $Tc^{99m}$ . Abbiamo effettuato conteggi per 20 secondi ed eseguito la localizzazione intraoperatoria a 18-22 ore dalla linfoscintigrafia. Essa è stata preceduta da un ulteriore reperimento cutaneo nel paziente anestetizzato. Abbiamo effettuato misurazioni sul sito di iniezione del tracciante, sulla proiezione cutanea del LS, sul LS durante l'isolamento chirurgico e sul LS "ex vivo". Per facilitarne la ricerca intraoperatoria abbiamo anche iniettato un colorante vitale "Patent bleu" nella stessa sede di inoculazione del tracciante radiomarcato subito dopo l'induzione dell'anestesia. Dopo l'intervento abbiamo proceduto alla misurazione della radioattività degli strumenti operatori utilizzando la stessa sonda portatile non collimata. Il pezzo operatorio è stato sottoposto a misure d'attività in spettrometro gamma cor-

reggendo per il decadimento. Gli strumenti ed i pezzi operatori sono stati conservati presso la camera calda della Medicina Nucleare per 48 ore prima di essere sterilizzati, smaltiti o analizzati. Per valutare la sicurezza della metodica in termini di radioprotezione, abbiamo calcolato le dosi di esposizione al chirurgo e all'anatomopatologo nel corso di un intervento e di una manipolazione rispettivamente della durata di 1 ora. Nel nostro modello teorico abbiamo considerato che il linfonodo capti l'1% dell'attività iniettata (400 $\mu$ Ci), che l'intervento venga eseguito dopo 16 ore dalla somministrazione del radiofarmaco; che l'anatomopatologo esamini il pezzo dopo 64 ore dalla somministrazione del radiofarmaco, che la distanza delle mani e quella del corpo dell'anatomopatologo dal paziente siano rispettivamente di 5 cm e 50 cm per 60', che il chirurgo sia ad una distanza di 1 metro dal paziente per 20' e ad una distanza di 50 cm per 40' (in questo periodo le mani stanno a 5 cm dal paziente). I calcoli di dose sono stati eseguiti in base alle nuove quantità di dose definite sulla sfera ICRU (sfera di tessuto equivalente teorica [ $\varnothing = 30$  cm] con composizione 76.2% Ossigeno, 10% Idrogeno, 11.1% Carbonio, 2.6% Azoto; densità = 1g/cc) assumendo di essere in equilibrio fotonico così da semplificare il procedimento. Abbiamo calcolato l'intensità di dose secondo la seguente espressione:

$$\text{Dose Rate [mSv/h]} = \text{Activity [GBq]} \times 1/d^2 \text{ [m}^{-2}\text{]} \times \Gamma(0) \text{ [(mGy.m}^2\text{)/(h.GBq)]} \times f \text{ [Sv/Gy]}$$

Per l'equivalente di dose si considera  $H[d]$  con  $d$  pari a 0.07 mm per le estremità e pari a 10 mm per il corpo intero. Le costanti utilizzate sono  $\Gamma(0) = 0.03603$  (mGy.m<sup>2</sup>)/(h.GBq),  $f = 1.42$  Sv/Gy (0.07 mm) e 1.49 Sv/Gy (10 mm).

## Risultati

Tutti i LS reperiti per localizzazioni agli arti inferiori sono stati inguino-crurali, tutti quelli per localizzazioni agli arti superiori sono stati ascellari, quelli per le localizzazioni al tronco sono stati invece "monoregionali" (tutti ascellari) in 3 casi e "biregionali" in altri 3 casi (1 ascellare dx e 1 ascellare sin.; 1 ascellare sin. e 1 inguinale sin., 1 ascellare sin. e 2 inguinali sin.). Il LS è stato unico in 10 casi; in 9 casi doppio (5 ascellari e 4 inguino-crurali), in 3 casi triplo (2 ascellari e 1 inguino-crurale). Pertanto il numero totale di LS asportati è stato di 42. 2 pazienti sono risultati portatori di metastasi (9.1%). 1 di essi aveva un unico LS ascellare, l'altro aveva 3 LS inguino-crurali e tutti e 3 erano metastatici. Nel primo caso abbiamo eseguito una linfadenectomia ascellare (22 linfonodi asportati) e nessuno di essi era colonizzato oltre il LS, nel secondo caso abbiamo effettuato uno svuotamento delle stazioni inguino-crurale, iliaca esterna ed otturatoria (25 linfonodi asportati) reperendo una metastatizzazione massiva. Unica complicazione post-operatoria è stata una linfadenite acuta ascel-

lare risolta per mezzo di terapia medica con FANS. Le dosi radioattive al chirurgo nel corso di un intervento della durata di 1 h sono state:  $0.4 \times 10^{-3}$  mSv (total body) e  $48.0 \times 10^{-3}$  mSv (hands). Le dosi radioattive al patologo nel corso di una manipolazione sono state di  $0.02 \times 10^{-3}$   $\mu$ Sv (total body) e di  $19 \times 10^{-3}$   $\mu$ Sv (hands).

## Discussione

Il ruolo della linfoadenectomia profilattica nei pazienti con melanoma in stadio I e II è tuttora dibattuto. La dimostrazione di micrometastasi nel 25-40% dei linfonodi asportati e macroscopicamente normali ha fatto ritenere che la malattia in fase iniziale resti confinata per periodi variabilmente lunghi nelle stazioni linfonodali anche se non è possibile prevedere fino a che punto i linfonodi svolgano un ruolo difensivo nei confronti della progressione della malattia o, piuttosto, costituiscano il punto di partenza di ulteriori metastatizzazioni (9, 10). D'altra parte nel melanoma, a differenza di altri tumori, è molto raro il "salto" di una stazione linfatica (11-14). Le metastasi seguono una precisa via di diffusione sequenziale e la probabilità di trovarle in un linfonodo di livello più alto rispetto al LS è estremamente bassa, inferiore al 2% dei casi (15, 16). Se queste considerazioni possono essere ritenute sufficienti per porre un'indicazione alla linfoadenectomia, è anche vero che fino al 90% dei pazienti è libero da metastasi linfonodali al momento dell'intervento sul tumore primitivo (17-20) e pertanto verrebbe sottoposto ad un trattamento non necessario. Inoltre è stato ampiamente e da tempo dimostrato che, ai fini della sopravvivenza, la linfoadenectomia profilattica, eseguita cioè al momento dell'asportazione del melanoma primitivo, non dà alcun vantaggio rispetto alla linfoadenectomia eseguita al momento della comparsa clinica di metastasi (21, 22) e, pertanto, deve essere considerata un gesto chirurgico inutile. In un recente studio multicentrico internazionale è stato chiarito che, nei pazienti con sole metastasi linfonodali, anche subcliniche, l'esecuzione della linfoadenectomia regionale migliora significativamente la prognosi (23). Attualmente non disponiamo di metodiche d'immagine tali da consentirci l'individuazione dei linfonodi clinicamente negativi, ma già sede di metastasi: la TAC, la RMN e la linfoscintigrafia non si sono dimostrate superiori all'esame clinico (24). Per tale motivo, la biopsia del LS, nonostante l'invasività della procedura, risulta essere oggi il "gold standard" diagnostico (25, 26) e un razionale approccio per selezionare i pazienti che beneficeranno di una linfoadenectomia regionale precoce tenendo anche conto del fatto che il LS positivo è l'unica sede di metastasi nel 63-100% dei casi (12, 14-16, 27-33). Per quanto riguarda il timing della biopsia del LS, in accordo con Viola e Coll. (11), non ci sembra opportuno effettuarla di regola durante l'asportazione del melanoma. La differiamo infatti di 3-4 settimane al fine di consentire

ad eventuale cellule melanomatose "in transit" di raggiungere la stazione linfonodale regionale ed evitare così una pericolosa sottostadiazione della malattia. Il rischio che la cicatrizzazione della ferita chirurgica possa comportare un sovvertimento e un rimaneggiamento delle vie linfatiche tale da non consentire al tracciante di seguire l'originaria via di deflusso ci sembra più teorico che reale. A sostegno di questo convincimento sta la costante osservazione, dopo la biopsia del LS, di uno spiccato edema linfatico sulla sede della cicatrice residua all'asportazione del tumore primitivo. Secondo noi questo è un indice della confluenza della via linfatica tributaria di quel distretto nel LS e della sua interruzione con la biopsia. Relativamente alla tecnica di escissione, riteniamo che la colorazione con colorante vitale, da sola, non sia sufficiente per individuare sicuramente il LS. Già gli studi del gruppo di Morton (8, 34-36), mettevano in evidenza che tale procedura è strettamente operatore dipendente. La capacità di identificare il LS e la durata dell'intervento dipendono dall'esperienza tecnica acquisita tanto che nessun Autore, salvo isolate eccezioni (37), ha una percentuale di successo del 100% (32, 33, 38-40). Anche nella nostra casistica abbiamo notato che non è sempre agevole isolare il dotto linfatico interessato e che in un discreto numero di casi il LS non risultava colorato o lo era solo parzialmente. L'identificazione con "gamma probe" garantisce una migliore percentuale di successi e, inoltre, la rivalutazione del campo operatorio dopo la rimozione del LS consente di individuare e quindi asportare ulteriori LS. È noto infatti che, a causa di bifurcazioni o trifurcazioni della via linfatica, non necessariamente il LS è unico: nella nostra serie abbiamo riconosciuto fino a 3 LS in 3 pazienti (13.6%) ed esso è stato singolo in meno della metà dei casi (45.4%). L'uso della linfoscintigrafia preoperatoria è particolarmente utile nel caso dei melanomi del tronco e del distretto cervicofacciale per i quali non è possibile stabilire una via di drenaggio sicuramente preferenziale ed esistono vie di deflusso linfatico multiple in direzione di bacini inusuali ed inaspettati (41-43). Nelle localizzazioni al tronco la discordanza tra il drenaggio predetto dalle conoscenze anatomiche classiche e la realtà arriva al 32% dei casi e sale fino al 63% nelle localizzazioni cervicofacciali (44). In 3 nostri casi, a causa di vie di deflusso linfatico divergenti abbiamo trovato LS biregionali e, grazie anche all'uso dell'anestesia generale, abbiamo potuto biopsizzarli tutti aggredendo nel corso della stessa seduta stazioni linfatiche distanti tra loro. Durante la fase preoperatoria di acquisizione delle immagini, la valutazione dinamica del deflusso del tracciante radioattivo permette di scoprire l'esistenza di LS in sedi generalmente poco studiate, quali il cavo popliteo e la piega del gomito, ove possono comparire successive localizzazioni metastatiche (45, 46). Solo lo studio dinamico consente di riconoscere chiaramente il LS poiché nelle immagini tardive la progressione del tracciante evidenzia ulteriori linfonodi craniali e il LS non è necessariamente il più vicino al tumore

primitivo (47). Anche nella nostra serie, le immagini dinamiche hanno dimostrato (Fig. 1) un circolo linfatico diretto prima verso un linfonodo craniale (LS vero) poi con direzione caudale (LS falso) e, infine, con nuovo decorso ascendente (altri linfonodi regionali). Se ci fossimo limitati a studiare staticamente il paziente, saremmo incorsi nel rischio di biotizzare il falso LS. In un nostro caso abbiamo anche dimostrato una buona riproducibilità del risultato dell'esame linfo-scintigrafico, pari in Letteratura al 78-84% (48, 49). Si trattava di un paziente al quale era stato regolarmente iniettato il radio-nuclide e, per problemi anestesilogici (elevato livello sierico di CPK), non avevamo potuto operare il giorno programmato. Una seconda linfo-scintigrafia eseguita dopo

10 settimane (Fig. 2) è risultata del tutto sovrapponibile alla prima. Chiaramente non si devono chiedere alla linfo-scintigrafia informazioni che non può fornire: è il caso della localizzazione spaziale del LS. Il tracciante radiomarcato da noi usato viene drenato con un flusso linfatico molto lento (90% della dose nel sito di iniezione dopo 60 minuti) e fornisce cattive immagini linfo-grafiche, ma consente di localizzare la sede del LS e di distinguere facilmente il LS stesso dai linfonodi non sentinella (50). La linfo-scintigrafia non riesce a fornire una ricostruzione tridimensionale della regione linfonodale in esame e, soprattutto a livello ascellare, non è possibile stabilire a quale dei 5 gruppi (51) appartenga il LS. Se questo non è rilevante per la regione inguino-crurale, nel

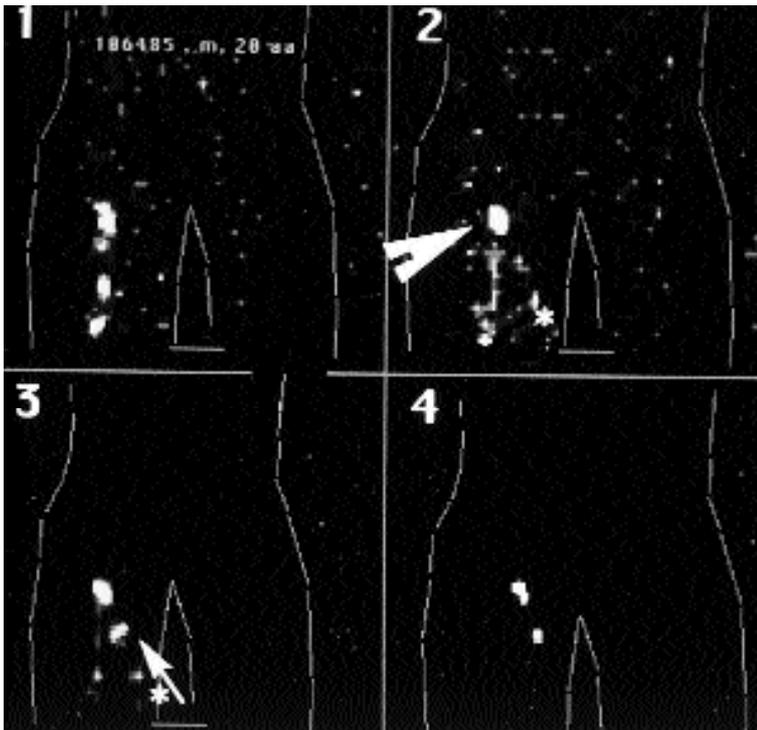


Fig. 1: Studio linfo-scintigrafico arto inferiore destro. Immagini 1, 2, 3: studio dinamico sequenziale a 5, 7 e 9 minuti dopo l'iniezione del tracciante in sede di lesione. Freccia grande: linfonodo sentinella e collettore principale. Freccia piccola: secondo linfonodo sentinella iniettato da altro collettore indipendente (asterisco). Immagine 4: studio scintigrafico statico a 30 minuti dall'iniezione. In base a questo solo studio si sarebbe classificato erroneamente come "sentinella" il linfonodo più prossimo alla lesione e come "secondario" il più distante.

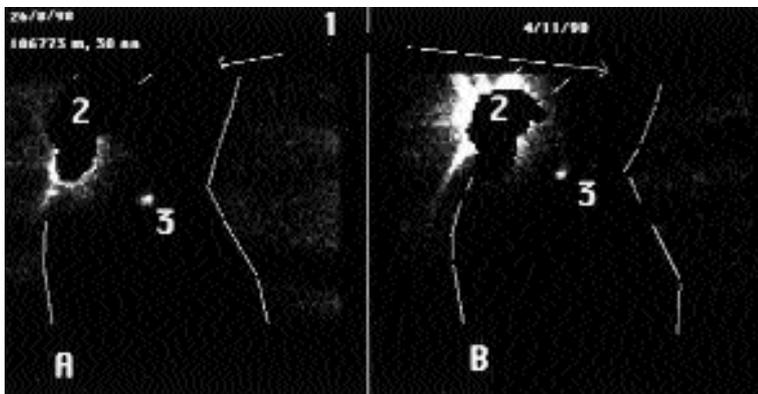


Fig. 2: Studio linfo-scintigrafico arto superiore destro. Immagine A: primo studio linfo-scintigrafico (agosto '98) con visualizzazione del linfonodo sentinella ascellare. Immagine B: ripetizione dello studio linfo-scintigrafico (novembre '98) con visualizzazione dello stesso linfonodo sentinella. 1: braccio destro in alto in proiezione OAD dell'ascella, 2: sito dell'iniezione del tracciante, 3: linfonodo sentinella.

nostro primo caso abbiamo sbagliato la via di accesso al cavo ascellare pensando di dover asportare un linfonodo della catena toracica laterale ed essendoci poi trovati di fronte ad un linfonodo del gruppo sottoscapolare. Ciò ha comportato una maggiore indaginosità (verosimilmente causa dell'unica successiva linfangite acuta da noi registrata) della ricerca peraltro avvenuta con pieno successo. Anche nella nostra esperienza abbiamo lamentato delle incongruenze tra il repere cutaneo posizionato dal Medico nucleare durante l'esecuzione dell'esame e la reale posizione del LS. Nei casi successivi abbiamo risolto il problema facendo sempre precedere l'intervento da un rilevamento con la sonda portatile e da un nuovo reperimento cutaneo con il paziente posizionato in narcosi sul letto operatorio allorché l'anestesia generale abolisce il tono muscolare e la postura altera il rapporto della cute con i piani profondi. La lunga permanenza del tracciante nel sito di iniezione è responsabile anche di un altro inconveniente. Quando la sede primitiva della neoplasia è in asse con la regione linfonodale da esplorare l'elevata radioattività della cicatrice o del tumore primitivo maschera i piccoli conteggi ricavabili dal LS e non è sempre facile localizzarlo modificando l'orientamento della sonda. Questo problema ci si è posto due volte nell'esplorazione dell'ascella e l'intervento è stato completato con successo solo grazie alla traccia fornita dal dotto linfatico colorato. In questi casi particolari potrebbe essere opportuno eseguire la biopsia del LS insieme all'escissione del melanoma primitivo in modo da allontanare dal campo operatorio il tracciante rimasto sulla sede della lesione primitiva e poter esplorare la stazione linfatica senza l'interferenza di un fondo fortemente emittente. I nostri dati e quelli di altri Autori dimostrano che le tecniche di identificazione del LS con colorante vitale e con tracciante radioattivo (32, 52-65) non devono essere considerate alternative, ma complementari. Nella nostra esperienza abbiamo trovato 2 LS (9.1%) positivi per metastasi (melanomi dello spessore di 2.5 mm e 3mm) in linea con i dati della Letteratura che comprende un range tra il 9.4 e il 36% (12, 15, 16, 27, 28, 30, 32, 39, 40, 46, 52, 53, 64, 66). In un caso il LS è stato l'unica sede metastatica. In Letteratura sono riportati insuccessi, in termini di LS falsi negativi, tra 0 e 1.69% (16, 27, 29, 59, 66-69), ma questo dato potrebbe risentire di un errore nell'identificazione del LS o di un disconoscimento di localizzazioni micrometastatiche nel LS stesso. Gershenwald (68) in un recente studio presso l'Università del Texas su 243 pazienti ha lamentato recidive neoplastiche linfonodali insolitamente alte pari a 10 casi (4.1%). Eseguendo una revisione dei vetrini dei relativi LS, refertati come negativi, ha dimostrato la presenza di micrometastasi in 8 di essi. È quindi indispensabile un'attenta e scrupolosa valutazione dell'istopatologo su un adeguato numero di sezioni del linfonodo ricorrendo, se il caso, anche a metodiche immunoistochimiche.

Per quanto riguarda la sicurezza della procedura in ter-

mini di radioprotezione abbiamo visto che le dosi radioattive al chirurgo e all'anatomopatologo sono veramente trascurabili. I valori di esposizione all'anatomopatologo, calcolati in base all'assunto teorico di captazione dell'1% della dose iniettata a livello del LS, sono stati rivisti alla luce delle misure dirette effettuate con spettrometro gamma. Tali valori sono dell'ordine di  $0.02 \times 10^{-5} \mu\text{Sv}$  (total body), decisamente inferiori a quelli teorici e pertanto abbiamo deciso di eliminare il periodo di stoccaggio del pezzo operatorio in Medicina Nucleare per 48 ore. Per superare il limite di esposizione della popolazione generale (1 mSv) il chirurgo, all'esposizione di  $0.4 \times 10^{-3}$  mSv (total body), dovrebbe effettuare più di 250 interventi l'anno e l'anatomopatologo dovrebbe effettuare oltre 5 milioni di preparati istologici l'anno.

## Conclusioni

La nostra esperienza, in accordo con i dati della Letteratura, ci fa ritenere indispensabile la biopsia del LS per una corretta stadiazione del melanoma cutaneo così da poter individuare con sicurezza quei pazienti che si gioveranno di una linfadenectomia precoce e di un trattamento medico con interferone.

La linfoscintigrafia deve essere sempre eseguita con uno studio dinamico per riconoscere linfonodi in sedi non prevedibili e per evitare di asportare falsi LS quando il LS vero non è il "più vicino" alla sede del tumore primitivo sui fotoscintigrammi statici tardivi.

La combinazione delle tecniche radioguidata e con colorante vitale consente di aumentare sensibilmente la possibilità di reperire il LS.

L'opera dell'anatomopatologo è preziosa perché spesso le lesioni da ricercare sono micrometastasi e richiedono un lavoro paziente ed attento di allestimento dei preparati istologici su sezioni multiple del LS ricorrendo anche a colorazioni immunoistochimiche.

L'affidabilità del valore predittivo è tale da consentire una formulazione prognostica favorevole nei pazienti in I e II stadio di malattia con LS negativo.

Gli studi radioprotezionistici effettuati dimostrano che la metodica è assolutamente sicura e che il personale, medico e paramedico, coinvolto deve essere considerato radiologicamente "non esposto".

## Riassunto

*Premessa:* La linfadenectomia precoce nei pazienti affetti da melanoma con metastasi linfonodali sincrone migliora la prognosi della sopravvivenza a distanza mentre è del tutto inutile ed invalidante nei pazienti liberi da metastasi. Lo studio del linfonodo sentinella (LS), identificato con colorante vitale o radiolocalizzazione consente di selezionare i pazienti candidati alla linfadenectomia terapeutica.

**Metodi:** Presso l'Ospedale Generale Provinciale di Macerata abbiamo studiato 22 pazienti con melanoma cutaneo del tronco o degli arti al I e II stadio.

**Risultati:** Il LS è stato identificato in tutti i casi grazie all'associazione delle due tecniche di ricerca. La linfoscintigrafia dinamica ha consentito di discriminare il LS anche quando non era il "più vicino" al tumore primitivo.

Metastasi linfonodali erano presenti in 2 casi (9.1%) ed i pazienti sono stati sottoposti a linfoadenectomia. In 1 di essi solo il LS era metastatico. Entrambi i pazienti avevano melanomi di spessore elevato. Lo studio dosimetrico della radioesposizione agli operatori ha dimostrato che non c'è alcun rischio nell'esecuzione routinaria della metodica.

**Conclusioni:** Lo studio del LS è efficace nell'identificazione di metastasi linfonodali subcliniche. L'associazione delle tecniche con colorante vitale e con radiolocalizzazione consente di raggiungere il successo nel 100% dei casi. Gli operatori non corrono alcun rischio di radioesposizione.

Parole chiave: Melanoma, linfonodo sentinella, linfoadenectomia, linfoscintigrafia.

## Bibliografia

- 1) Jensen O.M., Bolander A.M.: *Trends in malignant melanoma of the skin*. Wld Hlth Stat Quart, 33:2-26, 1980.
- 2) Rigel D.S.: *Epidemiology and prognostic factors in malignant melanoma*. Ann Plast Surg, 28:7-8, 1992.
- 3) Marconi F., Marra M., Di Giovanni P.: *Attualità in tema di melanoma cutaneo*. Adriamedica, 7:29-33, 1993.
- 4) Karakousis C.P.: *The case for wide local excision and regional node dissection for high-risk cutaneous melanoma*. Curr Opin Gen Surg, 7:303-309, 1993.
- 5) Yeh K.A., Wei J.P.: *An overview of cutaneous malignant melanoma*. J Med Assoc Ga, 83:635-638, 1994.
- 6) Veronesi U., Cascinelli N.: *Narrow excision (1 cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma*. Arch Surg, 126:438-441; 1991.
- 7) Ross M.I.: *Surgery and other local-regional modalities for all stages of melanoma*. Curr Opin Oncol, 6:197-203, 1994.
- 8) Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. et al.: *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg, 127:392-9, 1992.
- 9) Angelotti A., Carlesimo O.A., Del Giudice M.G. et al.: *La terapia chirurgica del melanoma maligno*. Min Dermat, 112:191-200, 1977.
- 10) Balch C.M., Milton G.W., Cascinelli N. et al.: *Elective lymph node dissection: Pros and Cons*. In Balch C.M., Houghton A.N., Milton G. et al.: *Cutaneous melanoma*, 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: Lippincott, 345-366, 1992.
- 11) Viola G., Procaccini E., Cedrangolo L.: *Ruolo delle linfoadenectomie nel trattamento del melanoma*. Atti Soc It Chir Roma, 1:351-357, 1988.
- 12) Reintgen D., Cruse C.W., Wells K. et al.: *The orderly progression of melanoma nodal metastases*. Ann Surg, 220:759-767, 1994.
- 13) Godellas C.V., Berman C.G., Lyman G. et al.: *The identification and mapping of melanoma regional nodal metastases: minimally invasive surgery for the diagnosis for nodal metastases*. Am Surg, 61:97-101, 1995.
- 14) Vidal-Sicart S., Piulachs J., Pons F. et al.: *Detection of sentinel lymph nodes by lymphatic gammagraphy and intraoperative gamma-ray probe in patients with malignant melanoma. Initial results*. Rev Esp Med Nucl, 17:15-20, 1998.
- 15) Glass L.F., Fenske N.A., Messina J.L. et al.: *The role of selective lymphadenectomy in the management of patients with malignant melanoma*. Dermatol Surg, 21:979-983, 1995.
- 16) Miliotes G., Albertini J., Berman C. et al.: *The tumor biology of melanoma nodal metastases*. Am Surg, 62:81-88, 1996.
- 17) Sugarbaker E.V., MC Bride C.M.: *Melanoma of the trunk: the results of surgical excision and anatomic guidelines for predicting nodal metastasis*. Surgery, 80:22-30, 1976.
- 18) Balch C.M.: *Surgical management of regional lymph nodes in cutaneous melanoma*. J Am Acad Dermatol, 3:511-524, 1980.
- 19) Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.C.: *Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities*. Cancer, 49:2420-2430, 1982.
- 20) Day C.L., Lew R.A.: *Malignant melanoma prognostic factors: elective lymph node dissection*. Surg Oncol, 11:233-239, 1985.
- 21) Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.C. et al.: *Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs*. N Engl J Med, 297:627-630, 1977.
- 22) Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.C. et al.: *Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection*. Tumori, 66:373-396, 1980.
- 23) Cascinelli N., Morabito A., Santinami M. et al.: *Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial WHO Melanoma Programme*. Lancet, 35:793-796, 1998.
- 24) Alex J.C., Krag D.N.: *Gamma probe guided localization of lymph nodes*. Surg Oncol, 2:137-143, 1993.
- 25) Kelley M.C., Ollila D.W., Morton D.L.: *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma*. Semin Surg Oncol, 14:283-290, 1998.
- 26) Bongers V., Borel Rinkes I.H.M., Barneveld P.C. et al.: *Towards quality assurance of the sentinel node procedure in malignant melanoma patients: a single institution evaluation and a European survey*. Eur J Nucl Med, 26:84-90, 1999.
- 27) Thompson J.F., MC Carthy W.H., Bosch C.M. et al.: *Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes*. Melanoma Res, 5:255-260, 1995.
- 28) Krag D.N., Meijer S.J., Weaver D.L. et al.: *Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma*. Arch Surg, 130:654-658, 1995.

- 29) Pijpers R., Borgstein P.J., Meijer S. et al.: *Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance*. World J Surg, 21:788-792, 1997.
- 30) Wells K.E., Rapaport D.P., Cruse C.W. et al.: *Sentinel lymph node biopsy in melanoma of the head and neck*. Plast Reconstr Surg, 100:591-594, 1997.
- 31) Bostick P, Essner R., Sarantou T. et al.: *Intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma of the head and neck*. Am J Surg, 174:536-539, 1997.
- 32) Loggie B.W., Hosseinian A.A., Watson N.E.: *Prospective evaluation of selective lymph node biopsy for cutaneous malignant melanoma*. Am Surg, 63:1051-1057, 1997.
- 33) Belli F., Lenisa L, Clemente C. et al.: *Sentinel node biopsy and selective dissection for melanoma nodal metastases*. Tumori, 84:24-28, 1998.
- 34) Morton D., Wen D.R., Cochran A.J.: *Intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma*. Melanoma Letter, 10:1-4, 1992.
- 35) Cochran A.J., Wen D.R., Morton D.: *Management of the regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma*. World J Surg, 6:214-221, 1992.
- 36) Morton D., Wen D.R., Cochran A.J.: *Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy*. Surg Oncol Clin North Am, 1:247-259, 1992.
- 37) Ross M.I., Reintgen D., Balch C.M.: *Selective lymphadenectomy: emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma*. Semin Surg Oncol, 9:219-223, 1993.
- 38) Lingam M.K., Mackie R.M., McKay A.J.: *Intraoperative identification of sentinel lymph node in patients with malignant melanoma*. Br J Cancer, 75:1505-1508, 1997.
- 39) Pijpers R., Collet G.J., Meijer S. et al.: *The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma*. Eur J Nucl Med, 22:1238-1241, 1995.
- 40) Gallegos-Hernandez J.F., Gutierrez F., Barroso S. et al.: *Identification of sentinel lymph node with patent blue V in patients with cutaneous melanoma*. Gac Med Mex, 134:419-422, 1998.
- 41) Uren R.F., Howman-Giles R.B., Shaw H.M. et al.: *Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node*. J Nucl Med, 34:1435-1440, 1993.
- 42) Alazraki N.P., Eshima D., Eshima L.A. et al.: *Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers*. Semin Nucl Med, 27:55-67, 1997.
- 43) Kamath D., Rapaport D., De Conti R. et al.: *Redefining cutaneous lymphatic flow: the necessity of preoperative lymphoscintigraphy in the management of malignant melanoma*. J Fla Med Assoc, 84:182-187, 1997.
- 44) Norman J., Wells K., Kearney R. et al.: *Identification of lymphatic drainage basins in patients with cutaneous melanoma*. Semin Surg Oncol, 9:224-227, 1993.
- 45) Retnigen D.: *More rational and conservative surgical strategies for malignant melanoma using lymphatic mapping and sentinel node biopsy techniques*. Curr Opin Oncol, 8:152-158, 1996.
- 46) Vidal-Sicart S., Pons F., Piulachs J. et al.: *Mid-arm sentinel lymph nodes showing surprising drainage from a malignant melanoma in the forearm*. Clin Nucl Med, 23:273-274; 1998.
- 47) Taylor A.J.Jr., Murray D., Herda S. et al.: *Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes*. Clin Nucl Med, 21:755-758, 1996.
- 48) Mudun A., Murray D.R., Herda S.C. et al.: *Early stage melanoma: lymphoscintigraphy, reproducibility of sentinel node detection, and effectiveness of the intraoperative gamma probe*. Radiology, 199:171-175, 1996.
- 49) Kapteijn B.A., Nieweg O.E., Valdes Olmos R.A. et al.: *Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in cutaneous melanoma*. J Nucl Med, 37:972-975; 1996.
- 50) Berbellini A., Fattori S., Brianzoni E. et al.: *Gamma probe guided biopsy of Sentinel Node (SN) in Melanoma*. Q J Nucl Med, 42:81, 1998.
- 51) Testut L., Jacob O.: *Cavità dell'ascella e suo contenuto*. In: *Trattato di Anatomia Topografia* Vol. III, 325-339 Utet Torino 1995.
- 52) Van Der Veen H., Hoekstra O.S., Paul M.A. et al.: *Gamma probe-guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy*. Br J Surg, 81:1769-1770, 1994.
- 53) Glass L.F., Messina J.L., Cruse W. et al.: *The use of intraoperative radiolymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in patients with malignant melanoma*. Dermatol Surg, 22:715-720, 1996.
- 54) North JH. J.R., Spellman J.E.: *Role of sentinel node biopsy in the management of malignant melanoma*. Oncology, 10:1237-1246, 1996.
- 55) Singh K., Sardi A., Conaway G. et al.: *Use of gamma detecting probe and isosulphan blue to localize sentinel node in patients with malignant melanoma*. Md Med J, 45:476-481, 1996.
- 56) Thompson J.F., Niewind P., Uren R.F. et al.: *Single-dose isotope injection for both preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative sentinel lymph node identification in melanoma patients*. Melanoma Res, 7:500-506, 1997.
- 57) Joseph E., Messina J., Glass F.L. et al.: *Radioguided surgery for the ultrastaging of the patient with melanoma*. Cancer J Sci Am, 3:341-345, 1997.
- 58) Reintgen D., Rapaport D., Tanabe K.K. et al.: *Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in patients with malignant melanoma*. J Fla Med Assoc, 84:188-193, 1997.
- 59) Kapteijn B.A., Nieweg O.E., Liem I. et al.: *Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye*. Ann Surg Oncol, 4:156-160, 1997.
- 60) Nieweg O.E., Jansen L., Kroon B.B.: *Technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma*. Eur J Surg Oncol, 24:520-524; 1998.
- 61) Caferio F., Peressini A., Gipponi M. et al.: *Sentinel node biopsy in patients with cutaneous melanoma*. Semin Surg Oncol, 15:284-286, 1998.
- 62) Bartolomei M., Testori A., Chinol M. et al.: *Sentinel node localisation in cutaneous melanoma: lymphoscintigraphy with colloids and*

- antiobody fragments versus blue dye mapping. Eur J Nucl Med, 25:1489-1494, 1998.
- 63) Gershenwald J.E., Tseng C.H., Thompson W. et al.: *Improved sentinel lymph node localisation in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid*. Surgery, 124:203-210, 1998.
- 64) Dresel S., Weiss M., Heckmann M. et al.: *Diagnosis of sentinel lymph node in malignant melanoma: preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe guidance*. Nuklearmedizin, 37:177-182, 1998.
- 65) Alex J.C., Krag D.N., Harlow S.P. et al.: *Localization of regional lymph nodes in melanoma of the head and neck*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 124:135-140, 1998.
- 66) Leong S.P., Steinmetz I., Habib F.A. et al.: *Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma*. Arch Surg, 132:666-672, 1997.
- 67) Cohen M., Gat A., Haddad R. et al.: *Single-injection gamma probe-guided sentinel lymph node detection in 40 melanomatous lymphadenectomies*. Ann Plast Surg, 41:397-401, 1998.
- 68) Gershenwald J.E., Colome M.I., Lee L.E. et al.: *Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma*. J Clin Oncol, 16:2253-2260, 1998.
- 69) Bostick P., Essner R., Glass E. et al.: *Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins*. Arch Surg, 134:43-49, 1999.

**Commento**

**Commentary**

Prof. Fausto BADELLINO  
Vice Direttore Scientifico  
Istituto Nazionale per la ricerca sul cancro  
di Genova

*Lo studio è condotto accuratamente e la tecnica è conforme a quella raccomandata nella letteratura. Il numero dei casi trattati raggiunge quello che è considerato valido come curva di apprendimento, ed è apprezzabile che il linfonodo sentinella sia sempre stato reperito.*

*Indubbiamente questa metodologia costituisce un importante miglioramento nell'approccio terapeutico dei melanomi NO. Infatti in passato, in maniera empirica, veniva consigliato nei Clark IV e V ma con NO clinico di praticare la dissezione perché la statistica indicava un rischio del 60-70% di Metastasi linfonodali.*

*Il lavoro conferma la validità dell'indagine del Linfonodo Sentinella per ottimizzare la strategia terapeutica nei melanomi al primo e secondo stadio.*

*The study is accurate and the technique is in accordance with what is recommended in the literature. The cases treated are considered valid for the learning curve and it is appreciable that the sentry lymph node was always found.*

*This methodology is an important improvement in the therapeutic approach of NO melanoma. In the past, there was the empirical advice for the Clark IV and V – but clinically NO – clinic, to proceed in the lymph node dissection because the statistics showed a 60-70% risk of lymph node metastases.*

*The study confirms the validity of sentinel node methodology to optimize therapeutic strategy in the melanoma at the first and second stage.*

*Autore corrispondente:*

Dott. Guido-Cesare GESUELLI  
Via Due Fonti, 72  
62100 MACERATA