



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

Prof. Paolo Carcoforo  
Direttore Scuola di Specializzazione in Chirurgia  
Generale



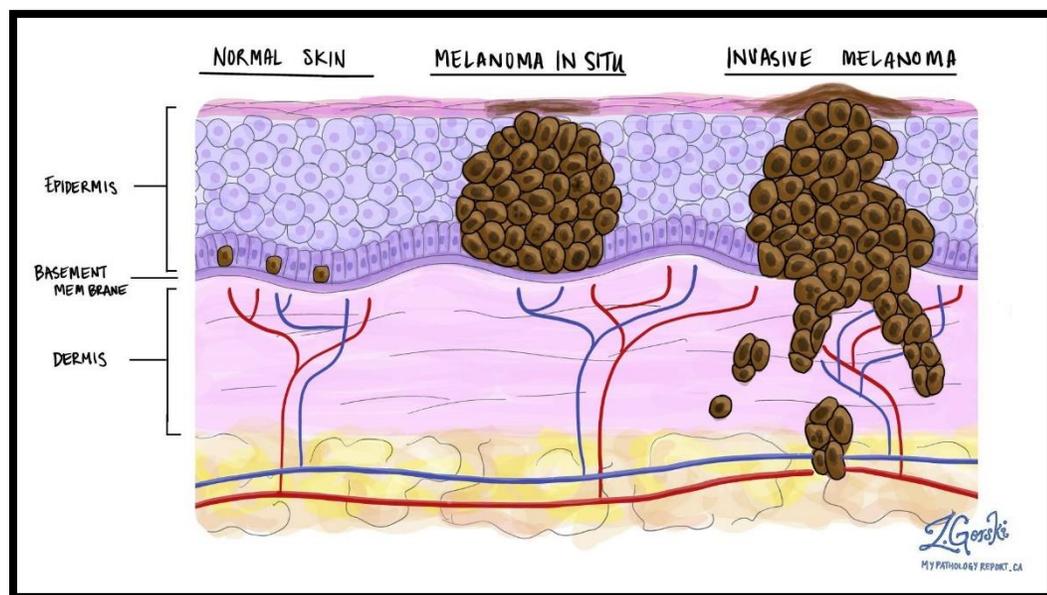
Azienda Ospedaliero - Universitaria  
Ferrara

# La biopsia del linfonodo sentinella nel melanoma

Prof. Paolo Carcoforo  
Dott.ssa Eleonora Rossin



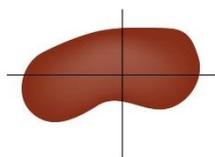
# Melanoma maligno cutaneo



- tumore maligno che origina dai **melanociti**, cellule della cresta neurale che durante l'embriogenesi migrano nello strato basale dell'epidermide e delle mucose di origine ectodermica.
- la **cute** rappresenta la sede più frequente di insorgenza di tale neoplasia, ma può essere riscontrato anche a livello di cavità orale, vulva, vagina, canale anale, uvea e meningi.
- incidenza varia con il fototipo cutaneo e a seconda delle aree geografiche, è in continuo aumento.



### ABCDE rule for the early detection of melanoma



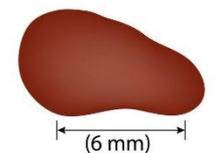
**A** Asymmetry



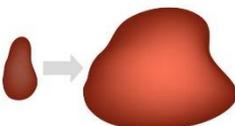
**B** Borders  
(the outer edges  
are uneven)



**C** Color  
(dark black or have  
multiple colors)



**D** Diameter  
(greater than 6 mm)

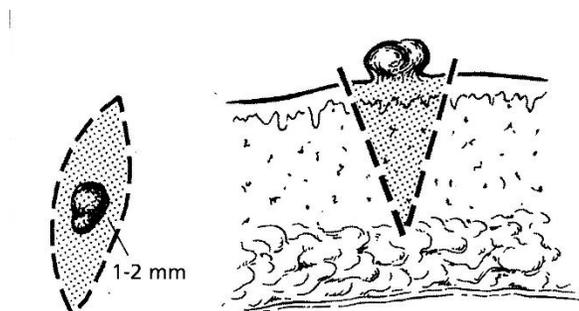


**E** Evolving  
(change in size,  
shape and color)

- principale fattore di rischio per il melanoma cutaneo è l'**esposizione eccessiva e ripetuta alla luce ultravioletta (UV)**
- altri fattori di rischio noti: **insufficienza funzionale del sistema immunitario** (dovuta, per esempio, ad alcune malattie, a precedenti chemioterapie o a trapianti), alcune **malattie ereditarie** (per esempio lo xeroderma pigmentoso, nel quale non si riesce a riparare i danni al DNA causati dalle radiazioni).
- sospetto clinico si basa sulle **caratteristiche macroscopiche e videodermatoscopiche** di un nevo (sistema ABCDE)
- fondamentale la **biopsia escissionale e l'esame istologico**.

Exeresi chirurgica limitata mediante losanga estesa a 1-2 mm dai margini e approfondita al tessuto sottocutaneo (biopsia escissionale).

Per sedi particolari o per lesioni primitive ampie può essere preferibile una (biopsia incisionale - punch o shaving) per effettuare diagnosi (tale procedura, pur offrendo un'incompleta valutazione dei fattori prognostici, non interferisce con la prognosi)



# Fattori prognostici e stadiazione

1. Istotipo.
2. Fase di crescita.
3. Spessore secondo Breslow.
4. Ulcerazione.
5. Microsatellitosi.
6. Numero mitosi/mm<sup>2</sup>.
7. Livello di Clark.
8. Linfociti infiltranti il tumore (TILs).
9. Regressione.
10. Invasione linfovaskolare.
11. Neurotropismo.
12. Componente nevica associata.
13. Elastosi solare dermica.
14. Stato dei margini laterale e profondo.

**TABLE 2**  
**TNM SYSTEM FOR CLASSIFYING MELANOMA**

Stage	Description
<b>Tumor (T)</b>	
<b>Tx</b>	Primary tumor cannot be assessed.
<b>T0</b>	No evidence of primary tumor.
<b>Tis</b>	Also known as "melanoma in situ," melanoma cells are found only between the outer layer (epidermis) and the inner layer (dermis) of skin and have not yet invaded these layers. This lesion is considered precancerous.
<b>T1</b> <b>T1a</b> <b>T1b</b>	Melanoma is no more than 1 millimeter (mm) thick (about the thickness of a credit card). Melanoma is no more than 1 mm thick, without ulceration and a mitotic rate of less than 1/mm <sup>2</sup> . Melanoma is no more than 1 mm thick, either with ulceration or a mitotic rate of 1/mm <sup>2</sup> or greater.
<b>T2</b> <b>T2a</b> <b>T2b</b>	Melanoma is thicker than 1 mm but not more than 2 mm thick. Melanoma is thicker than 1 mm but not more than 2 mm thick, without ulceration. Melanoma is thicker than 1 mm but not more than 2 mm thick, with ulceration.
<b>T3</b> <b>T3a</b> <b>T3b</b>	Melanoma is thicker than 2 mm but not more than 4 mm (about one-tenth of an inch) thick. Melanoma is thicker than 2 mm but not more than 4 mm, without ulceration. Melanoma is thicker than 2 mm but not more than 4 mm, with ulceration.
<b>T4</b> <b>T4a</b> <b>T4b</b>	Melanoma is thicker than 4 mm. Melanoma is thicker than 4 mm, without ulceration. Melanoma is thicker than 4 mm, with ulceration.
<b>Node (N)</b>	
<b>Nx</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed.
<b>N0</b>	No melanoma found in regional lymph nodes.
<b>N1</b> <b>N1a</b> <b>N1b</b>	Melanoma found in one lymph node. Microscopic metastasis found in one lymph node. Macroscopic metastasis found in one lymph node.
<b>N2</b> <b>N2a</b> <b>N2b</b> <b>N2c</b>	Melanoma found in two to three lymph nodes. Microscopic metastasis found in two to three lymph nodes. Macroscopic metastasis found in two to three lymph nodes. In-transit melanoma or satellite lesions are found, without metastasis to lymph nodes.
<b>N3</b>	Melanoma is found in four or more lymph nodes, or in two or more lymph nodes that appear to be joined together (known as matted lymph nodes). Or, melanoma is found as in-transit lesions or as satellite lesions that have spread to the lymph nodes.
<b>Metastasis (M)</b>	
<b>Mx</b>	Metastasis cannot be assessed.
<b>M0</b>	No metastasis.
<b>M1a</b> <b>M1b</b> <b>M1c</b>	Metastasis to skin, subcutaneous tissues or distant lymph nodes. Metastasis to lung. Metastasis to any other distant organs.

**TABLE 1**  
**STAGES OF MELANOMA**

Stage	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1a	N0	M0
<b>IB</b>	T1b T2a	N0 N0	M0 M0
<b>IIA</b>	T2b T3a	N0 N0	M0 M0
<b>IIB</b>	T3b T4a	N0 N0	M0 M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1-T4a T1-T4a	N1a N2a	M0 M0
<b>IIIB</b>	T1-T4b T1-T4b T1-T4a T1-T4a T1-T4a	N1a N2a N1b N2b N2c	M0 M0 M0 M0 M0
<b>IIIC</b>	T1-T4b T1-T4b T1-T4b Any T	N1b N2b N2c N3	M0 M0 M0 M0
<b>IV</b>	Any T	Any N	M1

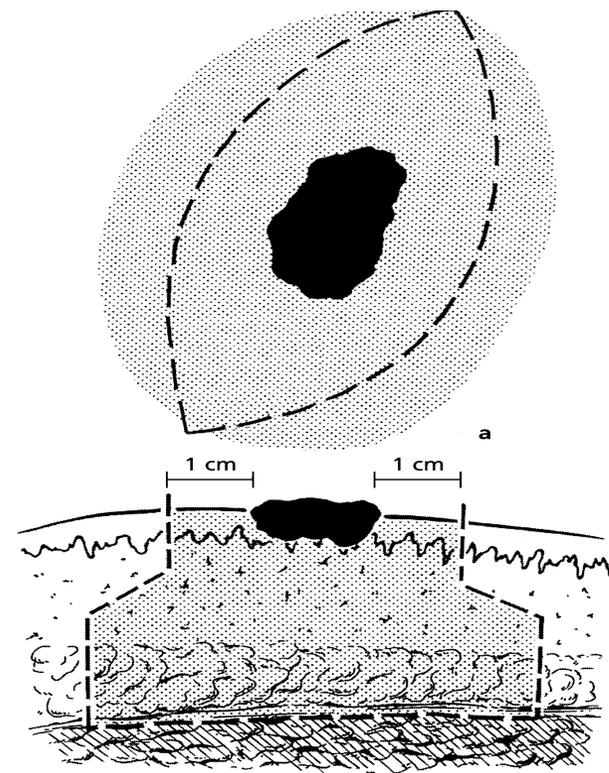


## Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Ampliamento Cicatrice Chirurgica



Dopo la diagnosi di melanoma, è raccomandabile eseguire un **ampliamento** dell'escissione chirurgica, con margini determinati in base allo spessore della lesione primitiva:

- melanoma in situ: 5 mm;
- melanoma con spessore fino a 2 mm: 1 cm;
- melanoma con spessore >2 mm: 2 cm.





UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

## Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella



Azienda Ospedaliero - Universitaria  
Ferrara

...prima del 1992...



Atteggiamento terapeutico particolarmente aggressivo: dissezione linfonodale estesa “profilattica” in pazienti con melanomi di spessore medio-alto (1.5mm) anche in assenza di malattia clinicamente documentabile.

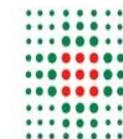


Dissezione linfonodale secondo un criterio **anatomico**



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

## Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella



Azienda Ospedaliero - Universitaria  
Ferrara

...nel 1992...

### Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma

*Donald L. Morton, MD; Duan-Ren Wen, MD; Jan H. Wong, MD; James S. Economou, MD, PhD;  
Leslie A. Cagle, MD; F. Kristian Storm, MD; Leland J. Foshag, MD; Alistair J. Cochran, MD*

Mappaggio linfatico per la ricerca del linfonodo sentinella nel  
melanoma maligno cutaneo



Dissezione linfonodale secondo un criterio **funzionale**



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

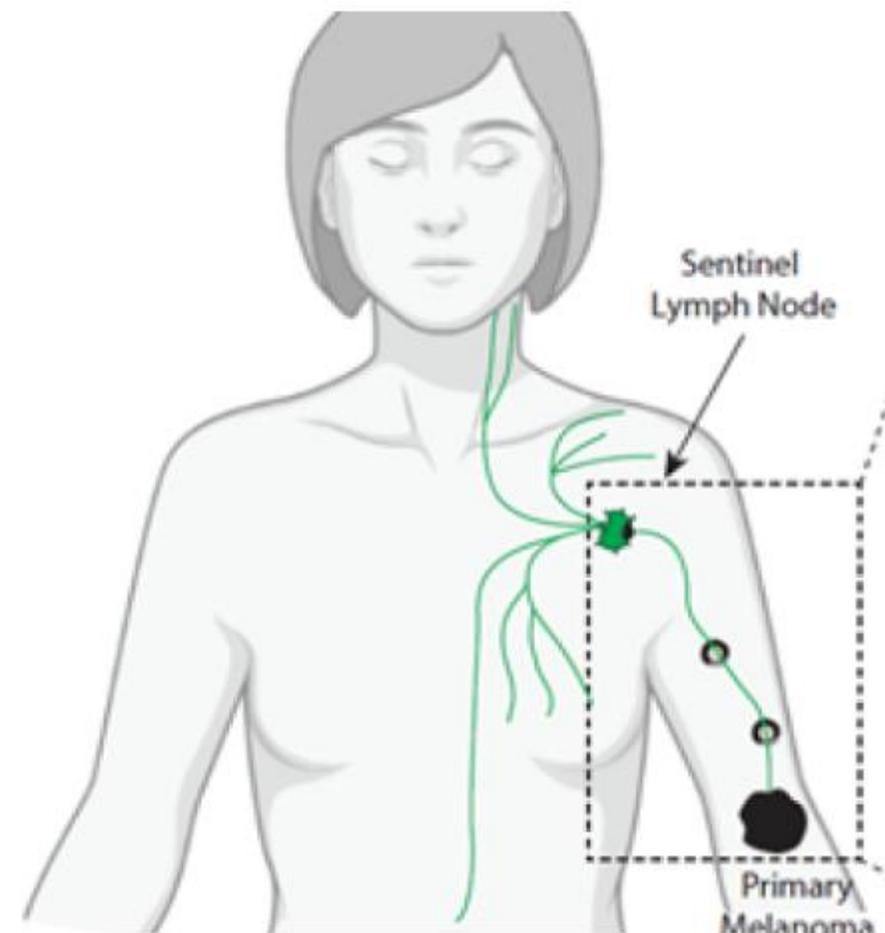
# Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella



Azienda Ospedaliero - Universitaria  
Ferrara

## Cos'è?

Il linfonodo sentinella è il **primo** linfonodo che drena la linfa dalla regione interessata dal tumore primitivo.



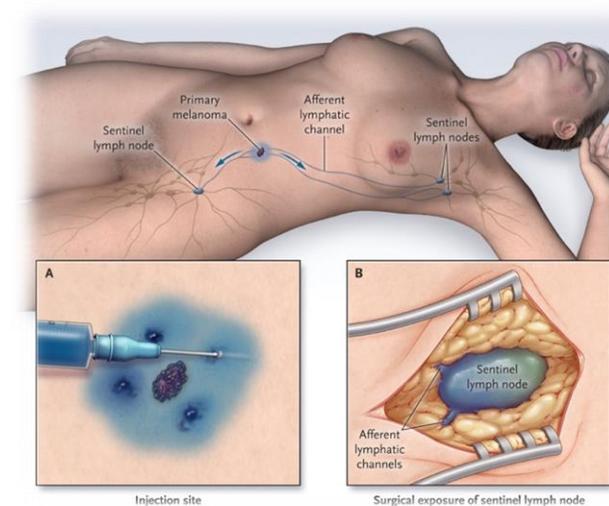
# Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella

## Come si identifica?

Il linfonodo sentinella viene individuato mediante una procedura chiamata **linfoscintigrafia pre-operatoria**.

Iniezione intradermica/subdermica di un **radiofarmaco** (particelle colloidali di albumina umana marcate con  $^{99m}\text{Tc}$ ) in sede peri-cicatriziale se il melanoma è stato già asportato chirurgicamente.

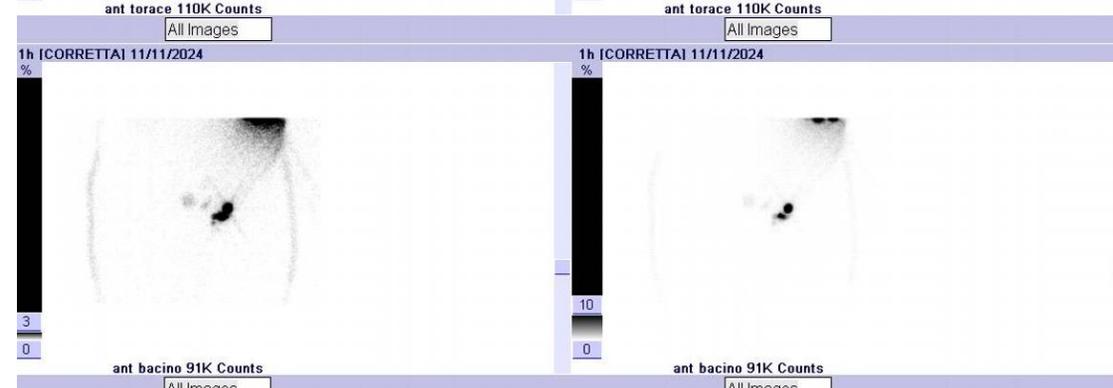
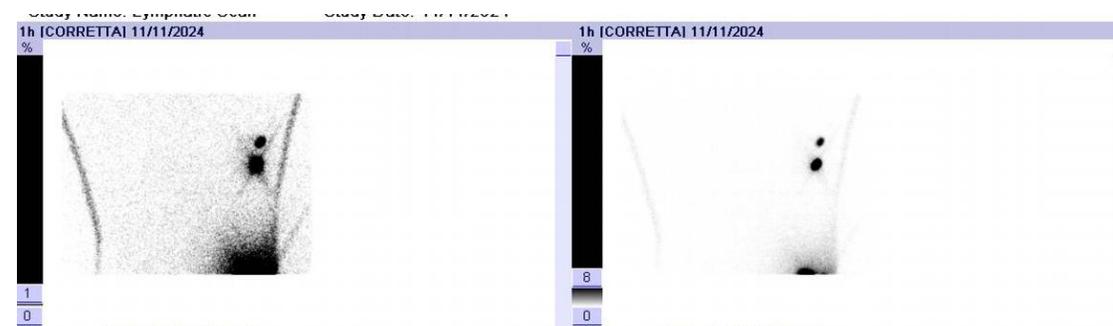
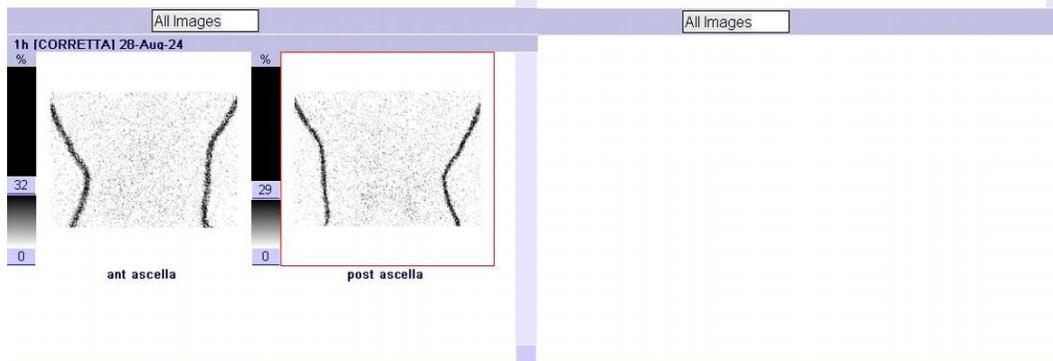
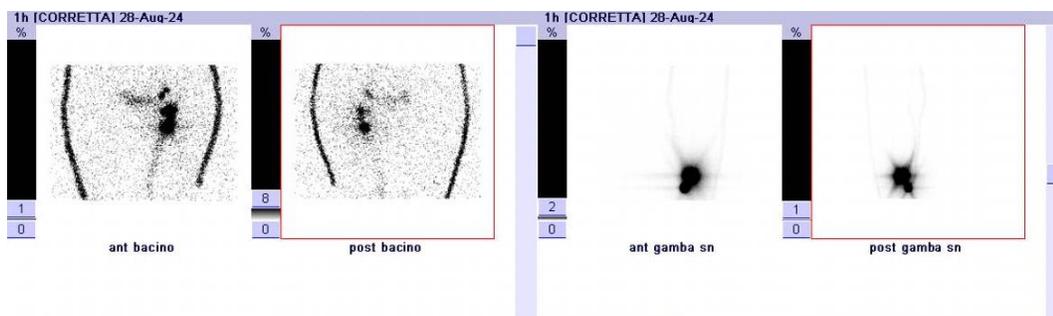
Acquisizione di immagini con una gamma-camera.



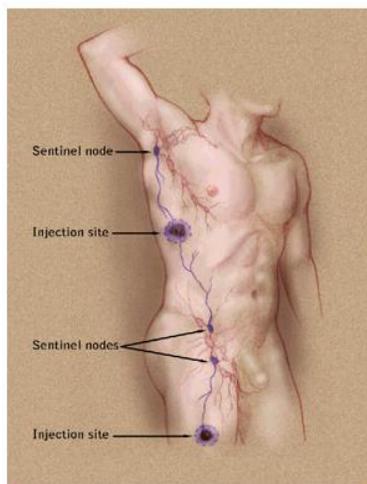


# Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella

## Come si identifica?



# Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella



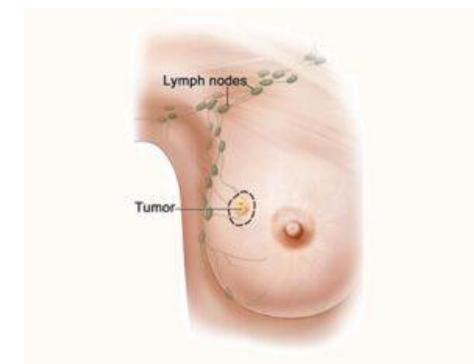
**Melanoma:**  
Iniezione  
intradermica/subdermica  
di albumina  
umana marcata con  
Tecnezio 99.



In base alla sede della cicatrice chirurgica,  
spesso può essere in **più** sedi

**Mammella:**

- Iniezione intradermica/subdermica di albumina umana marcata con Tecnezio 99.
- Iniezione subdermica di blu di metilene.
- Iniezione subdermica di verde di indocianina...



# Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella

## Indicazioni

La ricerca del linfonodo sentinella è un momento fondamentale per la **stadiazione** chirurgica del melanoma. Il rischio di coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale allo spessore del melanoma o alla presenza di mitosi.





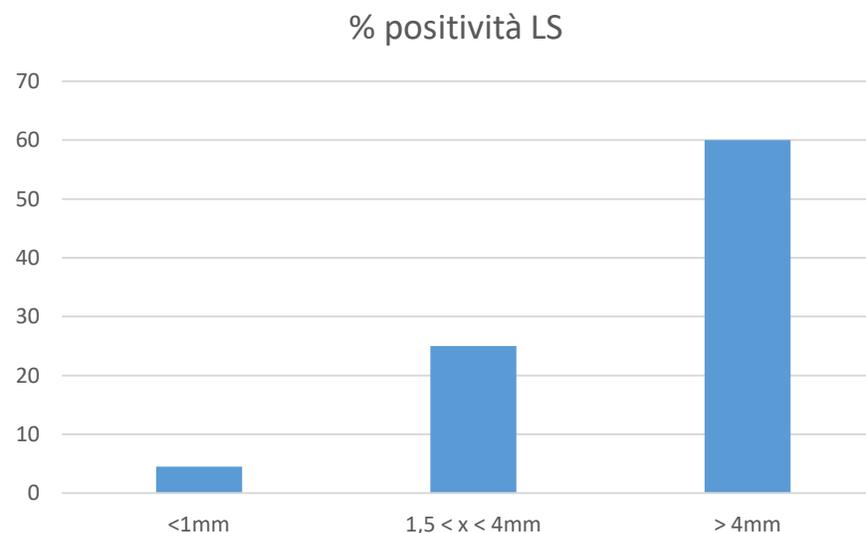
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

# Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella



Azienda Ospedaliero - Universitaria  
Ferrara

## Indicazioni



Cordeiro E, Gervais MK, Shah PS, et al. Sentinel lymph node biopsy in thin cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(13):4178-88.



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

# Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella



Azienda Ospedaliero - Universitaria  
Ferrara

## Indicazioni

**Quesito 11 GRADE.** Nei pazienti con melanoma in stadio pT1b, pT2, pT3 e pT4 e senza evidenza di linfonodi clinicamente evidenti è indicata la biopsia del linfonodo sentinella?

**RACCOMANDAZIONE:** Nei pazienti con melanoma pT1b, pT2, pT3 e pT4 la biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione/intenzione.

**Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE**



**Aiom** ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
ONCOLOGIA  
MEDICA



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

# Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella



Azienda Ospedaliero - Universitaria  
Ferrara

## Indicazioni

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con melanoma pT1a e con regressione >75% può essere consigliata la biopsia del linfonodo sentinella (21-23)	Condizionata a favore



### Prediction of Survival in Patients With Thin Melanoma: Results From a Multi-Institution Study

Andrea Maurichi, Rosalba Miceli, Tiziana Camerini, Luigi Mariani, Roberto Patuzzo, Roberta Ruggeri, Gianfranco Gallino, Elena Tolomio, Gabrina Tragni, Barbara Valeri, Andrea Anichini, Roberta Mortarini, Daniele Moglia, Giovanni Pellacani, Sara Bassoli, Caterina Longo, Pietro Quaglino, Nicola Pimpinelli, Lorenzo Borgognoni, Daniele Bergamaschi, Catherine Harwood, Odysseas Zoras, and Mario Santinami

Retrospettivo, multicentrico. 794 pz con melanoma < 1 mm. La regressione estesa è risultata un fattore prognostico significativo (p < 0,001).



### Sentinel Node Biopsy Improves Prognostic Stratification in Patients with Thin (pT1) Melanomas and an Additional Risk Factor

Christina Mitteldorf, MD<sup>1</sup>, Hans Peter Bertsch, MD<sup>2</sup>, Klaus Jung, PhD<sup>3</sup>, Kai-Martin Thoms, MD<sup>3</sup>, Michael Peter Schön, MD<sup>2</sup>, Michael Tronnier, MD<sup>3</sup>, and Lutz Kretschmer, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Venereology and Allergy, Klinikum Hildesheim GmbH, Hildesheim, Germany;  
<sup>2</sup>Department of Dermatology, Venereology and Allergy, Georg August University of Göttingen, Göttingen, Germany;  
<sup>3</sup>Department of Medical Statistics, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany

Retrospettivo. 931 pz con melanoma < 0,75 mm e con regressione. Significativo aumento della positività del LS (p=0,075)



Original Investigation

### Association of Histologic Regression in Primary Melanoma With Sentinel Lymph Node Status: A Systematic Review and Meta-analysis

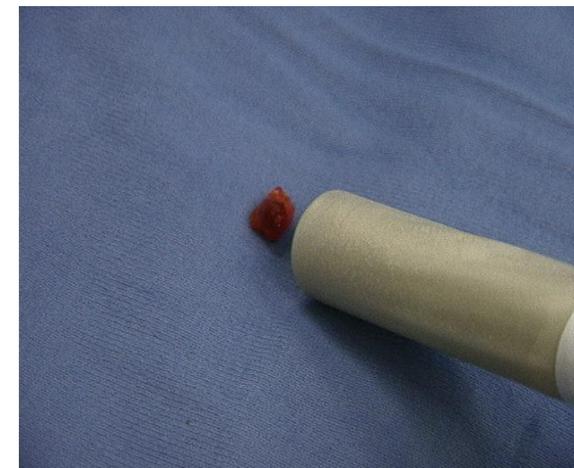
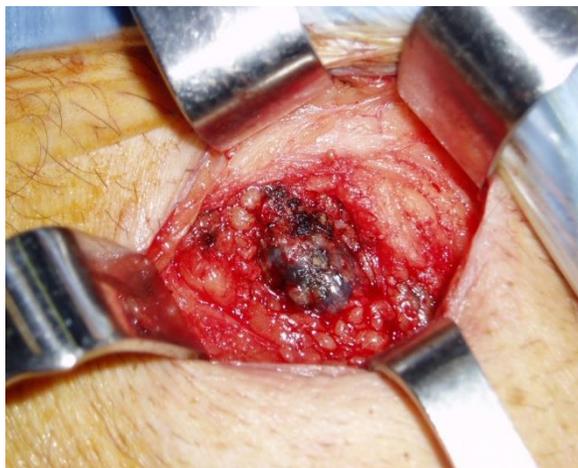
Simone Ribero, MD, PhD; Maria Rosaria Gualano, MD; Simona Osella-Abate, ScD; Giacomo Scafoli, MD; Fabrizio Bert, MD; Martina Sanlorenzo, MD; Elena Balagna, MD; Maria Teresa Fierro, MD; Giuseppe Macripò, MD; Anna Sapino, MD; Roberta Siliquini, MD; Pietro Quaglino, MD

Revisione sistematica. 10098 pz. 94 articoli. I pz con regressione dimostravano un probabilità minore di avere una positività del LS (OR: 0,56; IC 95%: 0,41-0,77) rispetto ai pz senza regressione.

# Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella

## Come si fa?

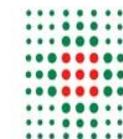
Mediante sonda Neoprobe, in sala operatoria si identifica tramite un segnale sonoro e visivo, il linfonodo sentinella e si procede alla sua exeresi.





UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

## Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella



Azienda Ospedaliero - Universitaria  
Ferrara

# LS positivo: dissezione linfonodale di completamento?

**Quesito 15 GRADE.** Nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo è indicata la dissezione linfonodale di completamento?

**RACCOMANDAZIONE:** Nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo la dissezione linfonodale di completamento non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione.

**Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE**



**Aiom** ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
ONCOLOGIA  
MEDICA



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

# Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella



Azienda Ospedaliero - Universitaria  
Ferrara

## LS positivo: dissezione linfonodale di completamento?

 **HHS Public Access**  
Author manuscript  
*N Engl J Med.* Author manuscript; available in PMC 2017 December 08.

Published in final edited form as:

*N Engl J Med.* 2017 June 08; 376(23): 2211–2222. doi:10.1056/NEJMoa1613210.

### Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma

**CONCLUSIONS**—Immediate completion lymph-node dissection increased the rate of regional disease control and provided prognostic information but did not increase melanoma-specific survival among patients with melanoma and sentinel-node metastases. (Funded by the National Cancer Institute and others; MSLT-II ClinicalTrials.gov number, NCT00297895.)



The Lancet Oncology  
Volume 17, Issue 6, June 2016, Pages 757-767



Articles

Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial

Dr Ulrike Leiter MD<sup>a,†</sup>, Rudolf Stadler MD<sup>a,†</sup>, Prof Cornelia Mauch MD<sup>a</sup>, Prof Werner Hohenberger MD<sup>a</sup>, Prof Norbert Brockmeyer MD<sup>a</sup>, Prof Carola Berking MD<sup>a</sup>, Prof Cord Sunderkötter MD<sup>b</sup>, Martin Kaatz MD<sup>c</sup>, Klaus-Werner Schulte MD<sup>d</sup>, Percy Lehmann MD<sup>e</sup>, Prof Thomas Vogt MD<sup>f</sup>, Jens Ulrich MD<sup>g,h</sup>, Rudolf Herbst MD<sup>a</sup>, Wolfgang Gehring MD<sup>p</sup>, Prof Jan-Christoph Simon MD<sup>q</sup>, Ulrike Keim PhD<sup>a</sup>, Prof Peter Martus PhD<sup>b</sup>, Prof Claus Garbe MD<sup>a</sup>, German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG)

### Discussion

In this randomised, prospective, multicentre study comparing complete lymph node dissection with observation in sentinel lymph node positive patients with melanoma, we found no survival benefit for the primary endpoint of distant metastasis-free survival, or for recurrence-free survival or overall survival in the complete lymph node dissection group compared with the observation group.



# Trattamento malattia iniziale – Chirurgia Biopsia del linfonodo sentinella

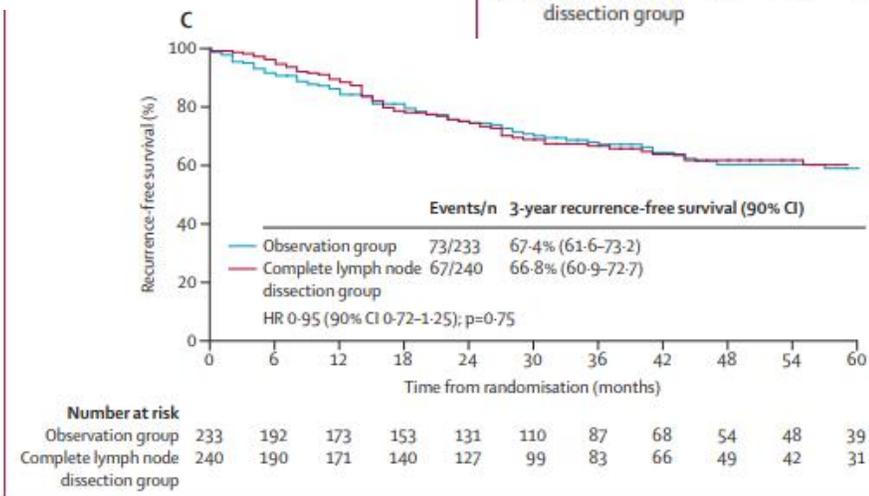
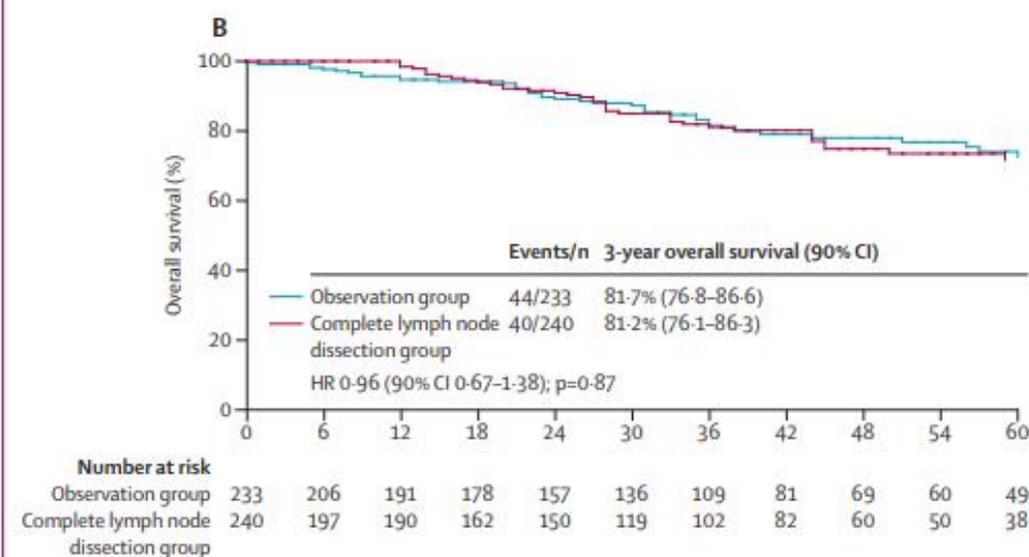
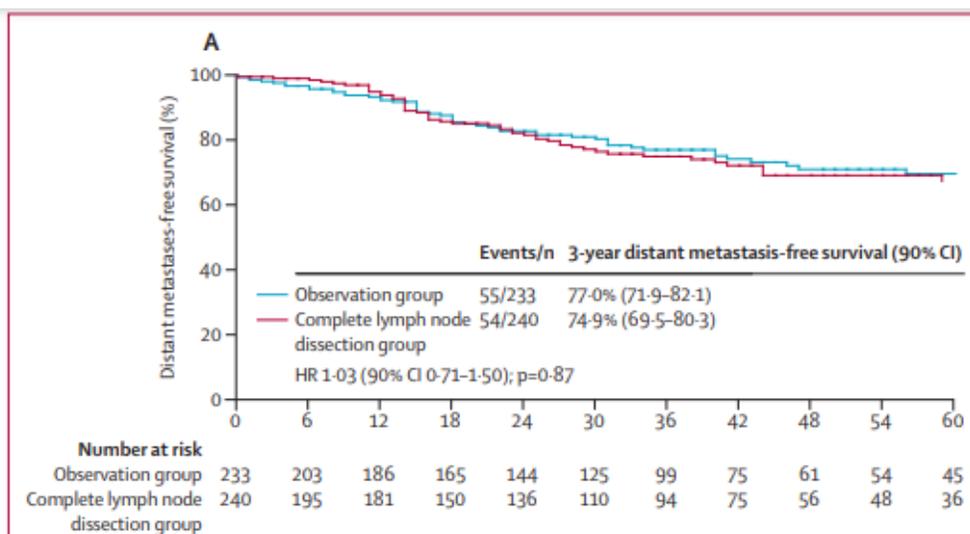


Figure 2: Analysis of distant metastasis-free survival (A), overall survival (B), and recurrence-free survival (C) in the intention-to-treat population

## Dissezione linfonodale completa

Lo stato linfonodale rappresenta un **importante fattore prognostico** (Morton et al. 1991).

Un numero adeguato di linfonodi asportati permette una **migliore stadiazione della malattia** (Rossi et al. 2014).

La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di **metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti** (esame obiettivo/ecografia/TC, confermate da prelievo citologico o bioptico) (Rossi et al. 2014).

La presenza di metastasi linfonodali clinicamente patologiche, accertate mediante citologia o biopsia chirurgica, rappresenta un evento peggiorativo della prognosi. L'intervento chirurgico di linfadenectomia radicale rappresenta la terapia di prima scelta, anche se non esistono evidenze scientifiche derivanti da studi randomizzati, ma tale indicazione è supportata da numerose analisi retrospettive e/o prospettive.

Eventi avversi: Linfedema 24,1% (gruppo interventistico) vs 6,3% (gruppo osservazionale). (Faries et al. 2017)

Lo stato linfonodale determina la candidabilità a talune **terapie oncologiche adiuvanti**.

Il coinvolgimento linfonodale è ancora il fattore prognostico indipendente più importante per la patologia.

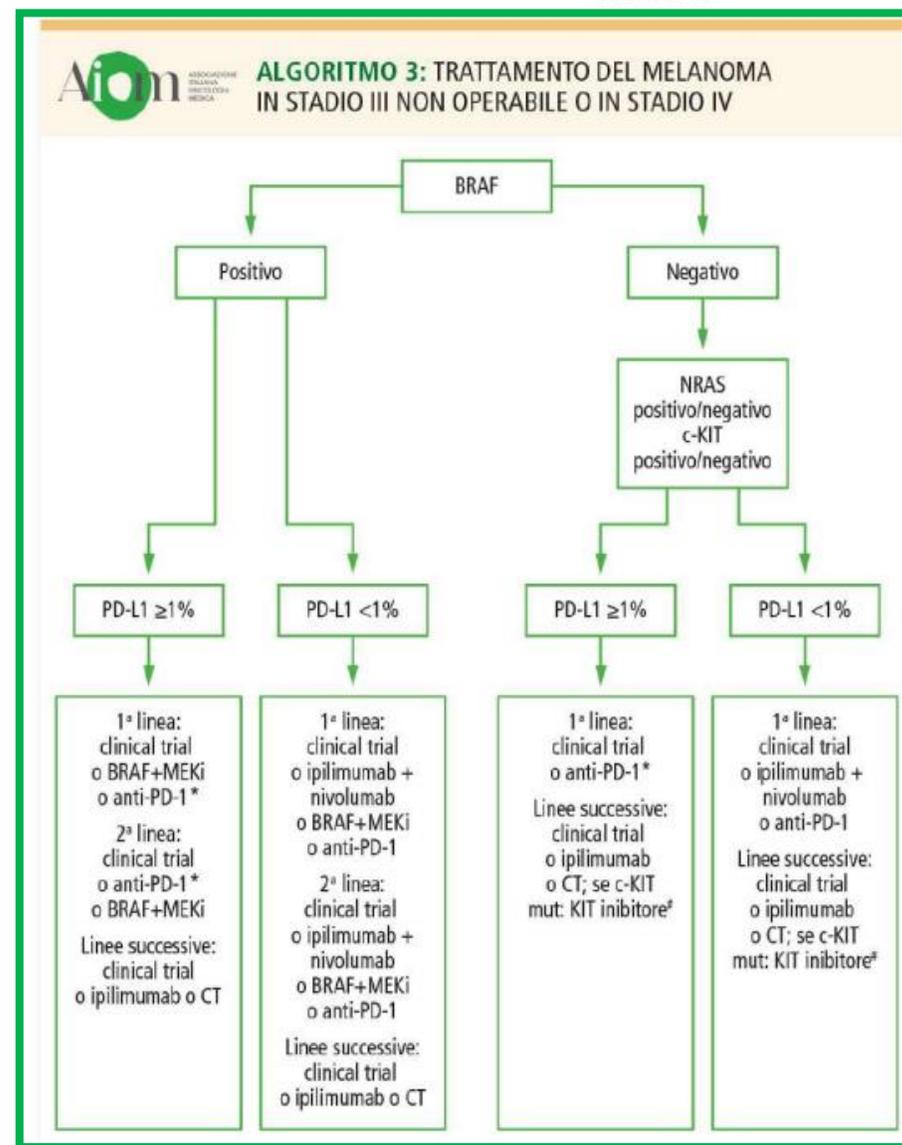
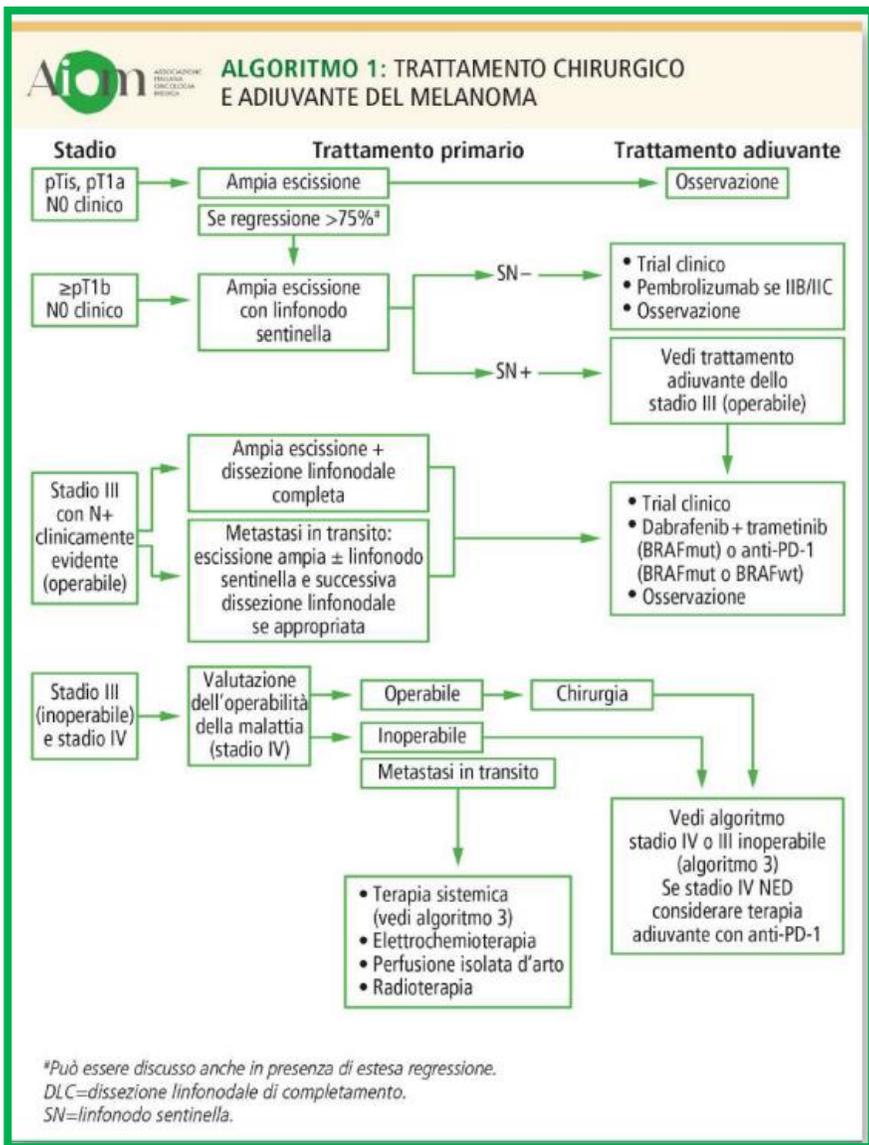


# Stadiazione pre o post operatoria

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	<i>Nel melanoma in stadio IA</i> <u>Stadiazione</u> : può essere eseguita con esami strumentali solo se clinicamente indicati	Condizionata a favore
Molto bassa	<i>Nel melanoma in stadio IB-IIA</i> <u>Stadiazione</u> : può essere eseguita con ecografia addome e del bacino linfonodale; ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati	Condizionata a favore
Molto bassa	<i>Nel melanoma in stadio IIB</i> <u>Stadiazione</u> : può essere eseguita con TAC torace, TAC o ecografia addome, ecografia del bacino linfonodale; ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati	Condizionata a favore
Molto bassa	<i>Nel melanoma in stadio IIC-III operabile</i> <u>Stadiazione</u> : può essere eseguita con TAC o PET/TAC; ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati	Condizionata a favore
Molto bassa	<i>Nel melanoma in stadio III inoperabile e IV</i> <u>Stadiazione</u> : può essere eseguita con TAC o PET/TAC; una RMN encefalo è auspicabile sia per dubbie lesioni evidenziate alla TAC, sia per definire numero e dimensione delle lesioni ai fini di un eventuale trattamento radioterapico; dosaggio LDH. Opzionale: FNAB o biopsia della lesione sospetta per conferma diagnostica o determinazione del profilo mutazionale. Ulteriori esami strumentali dovrebbero essere eseguiti solo se clinicamente indicati	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		



# Conclusioni





UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

# La biopsia del linfonodo sentinella nel melanoma



Azienda Ospedaliero - Universitaria  
Ferrara



*Grazie per l'attenzione!*