

INDICE

Introduzione	pag. 2
Materiali e Metodi:	pag. 4
-- Popolazione.....	pag. 4
-- Questionario.....	pag. 6
-- Valutazione clinica.....	pag. 6
-- Valutazione strumentale.....	pag. 9
Risultati	pag. 11
Discussione	pag.16
Conclusioni	pag.20
Bibliografia	pag.21

INTRODUZIONE

La Biopsia selettiva del Linfonodo Sentinella (BLS) è considerata oggi la procedura standard per la stadiazione loco-regionale dei linfonodi in pazienti affetti da melanoma con spessore di Breslow superiore ad 1 mm ed ha il fine di evitare inutili dissezioni linfonodali che, in misura variabile (dall'8 all'89%), possono essere causa di linfedema. ⁽¹⁻⁵⁾

Il linfedema è una patologia cronica fortemente disabilitante conseguente al rallentamento o al blocco della circolazione linfatica in corrispondenza degli arti. ⁽⁶⁻¹⁰⁾ Clinicamente si manifesta con un aumento volumetrico dell'arto interessato, progressiva tendenza alla fibrosi, degenerazione grassa del tessuto sottocutaneo ed infezioni cutanee ricorrenti e insorgenza del linfoangiosarcoma. ⁽¹¹⁻¹⁸⁾

Nonostante si asserisca spesso che sia minimamente invasiva, pochi sono gli studi che abbiano correlato la BLS all'insorgenza del linfedema e ricercato in modo prospettico i fattori predittivi dello sviluppo di quest'ultimo. ⁽¹⁹⁻²⁵⁾

Ciò potrebbe essere attribuibile all'assenza di un gold standard di criteri per la valutazione clinica e strumentale del linfedema ed a una mancata sorveglianza pre e postoperatoria del paziente affetto da melanoma del tronco e degli arti e candidato alla biopsia del linfonodo sentinella. ⁽²⁶⁾

Lo scopo di questa tesi è quella di verificare l'ipotesi che possa instaurarsi un quadro clinico e/o strumentale di linfedema in seguito alla procedura di biopsia del linfonodo sentinella effettuata ai cavi ascellari e/o inguinali

in pazienti affetti da melanoma del tronco e degli arti quantificandone l'incidenza e ricercando i fattori predittivi di sviluppo.

Keywords: biopsia del linfonodo sentinella, melanoma, linfoscintigrafia, incidenza linfedema

MATERIALI E METODI

Popolazione

Nel periodo compreso tra il Maggio del 2013 e Dicembre del 2014 sono stati selezionati 28 pazienti affetti da melanoma del tronco e degli arti afferenti all' U.O.C. di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva dell' A.O.U.P "P. Giaccone" di Palermo. Si trattava di 11 uomini e 17 donne con età compresa tra i 39 e 77 anni (media: 53,78), con arto dominante destro e body mass index (BMI) compreso tra 21,5 e 34 kg/m² (media: 27,38). I melanomi primari, asportati tutti mediante biopsia escissionale, erano così distribuiti: 8 al tronco, 4 all'arto superiore destro, 6 all'arto superiore sinistro, 4 all'arto inferiore destro e 6 all'arto inferiore sinistro. La dimensione media delle cicatrici residue era di 1,5 cm (lunghezza) x 0,23 cm (larghezza). (Tabella 1)

Ciascun paziente è stato sottoposto ad una valutazione preoperatoria anamnestico-clinico-strumentale degli arti superiori e inferiori 30 giorni dopo l'escissione del melanoma primario e prima che fossero effettuate l'exeresi allargata della cicatrice e la simultanea biopsia del linfonodo sentinella, e una postoperatoria a 1, 3, 6 mesi dall'intervento chirurgico. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con storia di linfedema degli arti.

N.	Età	Sesso	BMI	Co- morbosità	Arto dominante	Melanoma primario	Spessore sec. Breslow (mm)	Sede	Dimensione melanoma primario Largh. (cm) x Alt. (cm)	Margini di escissione	Dimensione Cicatrici Lung (cm) x Larg (cm)
1	68	M	26.5	Diabete mellito Ipercolesterolemia Ipert. prostatica	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	1,8	Regione scapolare dx	4,0x1,8	0,1	4,2x0,2
2	77	M	34	Ipotiroidismo Ipertrofia prostatica	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	1	Reg deltoidea sn	0,5x0,5	0,1	0,7x0,1
3	52	M	27.6	Nessuna	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	4	Avambraccio dx	1,1x0,8	0,1	1,3x0,2
4	73	M	31.3	Nessuna	Destro	Melanoma nodulare	4,8	Mano sn	1,6x1,3	0,2	2,0x0,2
5	65	M	22.5	Gozzo tiroideo	Destro	Melanoma nodulare	5	Braccio dx	1,2x1,2	0,1	1,5x0,1
6	49	M	30.5	Ipertensione arteriosa	Destro	Melanoma nodulare	1,2	Mano dx	1,0x0,6	0,1	1,3x0,3
7	45	M	30.4	Ipert. arteriosa Meniscectomia dx Ipertr. prostatica	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	0,75	Regione interscapolare	1,0x0,7	0,1	1,2x0,2
8	54	M	26	Nessuna	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	0,83	Fianco dx	1,4x1,4	0,2	1,8x0,1
9	48	F	21.5	Nessuna	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	1,1	Regione scapolare dx	1,0x0,8	0,2	1,5x0,2
10	39	F	26	Ipercolesterolemia	Destro	Melanoma nodulare	1,3	Braccio sn	1,8x1,5	0,1	2,0x0,1
11	53	F	23.2	Nessuna	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	1,5	Braccio dx	1,3x1,0	0,2	1,7x0,2
12	50	F	33	Ipertensione arteriosa	Destro	Melanoma nodulare	4,5	Reg scapolare sn	2,0x1,7	0,1	2,2x0,1
13	66	F	25.6	Diabete mellito Insuf. miocardica acuta	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	0,84	Avambraccio sn	1,0x0,5	0,1	1,2x0,2
14	49	F	30.3	Nessuna	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	0,75	Reg scapolare dx	2,0x1,5	0,2	2,4x0,1
15	63	F	32	Ipertensione arteriosa	Destro	Melanoma nodulare	5	Reg interscapolare	1,0x0,8	0,1	1,1x0,2
16	55	F	22.5	Osteoporosi	Destro	Melanoma nodulare	0,83	Avambraccio sn	1,0x0,6	0,2	1,2x0,2
17	41	M	20	Nessuna	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	0,77	Regione scapolare dx	1,3x0,8	0,2	1,3x0,3
18	40	F	21,6	Ipertensione arteriosa	Destro	Melanoma Nodulare	1,2	Braccio sn	1 x0,5	0,2	1,2x0,3
19	45	M	30,6	Nessuna	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	0,77	Coscia sn	0,9x0,8	0,1	1,1x0,1
20	50	M	31,6	Ipertensione arteriosa	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	0,83	Gamba Dx	0,6x0,5	0,1	1,7x0,6
21	62	F	23,8	Ipercolesterolemia Insuf. venosa dx	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	1,05	Malleolo dx	1x0,8	0,2	1,5x0,2
22	64	F	33,6	Ipertensione arteriosa	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	1	Tallone sn	1x0,7	0,2	1,4x0,2
23	59	F	26,8	Ipercolesterolemia Ipotiroidismo	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	1,8	Coscia dx	0,9x0,8	0,1	1,1x0,1
24	77	F	21,7	Insufficienza venosa dx	Destro	Melanoma cutaneo lentiginoso acrale	1	Pianta piede sn	0,6x0,5	0,2	1,8x0,7
25	45	F	25,6	Nessuna	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	1,05	Piede dx	1x0,6	0,1	1,2x0,1
26	60	F	27,1	Ipertensione arteriosa Insuf. venosa sn	Destro	Melanoma cutaneo lentiginoso acrale	1,7	Piede sn	0,6x0,5	0,1	1,7x0,6
27	59	F	28	Ipercolesterolemia	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	1,5	Coscia sn	1x0,8	0,2	1,4x0,2
28	58	F	33,5	Osteoporosi Insuf. venosa sn	Destro	Melanoma a diffusione superficiale	0,83	Piede sn	0,6x0,5	0,1	1,7x0,6

Tab. 1: Dati demografici e clinici dei pazienti selezionati con melanoma del tronco e degli arti superiori

Questionario

L'anamnesi clinica di ciascun paziente è stata raccolta con l'ausilio di un questionario formulato in conformità alle raccomandazioni suggerite dalla Società Internazionale di Linfologia nel 2009 (ILS-2009).⁽²⁷⁾ Sono stati indagati così i fattori di rischio individuali (età, sesso, BMI, abitudini voluttuarie, comorbidità), quelli correlati alle caratteristiche del melanoma (varietà clinica ed istologica, spessore sec. Breslow, Livello di Clark, numero di mitosi), alla sede di insorgenza del melanoma (tronco, arti superiori e inferiori) e alla procedura di biopsia del linfonodo sentinella (numero e sede dei linfonodi asportati).

Valutazione clinica

La tecnica più accurata e rapida per la valutazione clinica delle dimensioni degli arti superiori e inferiori è la misurazione delle circonferenze rilevate mediante metro a nastro flessibile in corrispondenza di punti di reperi marcati sulla cute.⁽²⁷⁾

Per la misurazione degli arti superiori si procede con il paziente seduto e arti abdotti a 90°, si individua in corrispondenza dell'apice del III dito di ciascun arto il punto di partenza delle misurazioni (punto 0). Si traccia una linea immaginaria che congiunge questo punto con l'articolazione acromion-claveare e lungo essa si identificano sulla cute, con penna dermografica, diversi punti posti ad intervalli di 10 cm dal punto 0 sino al cavo ascellare (Figura 1).

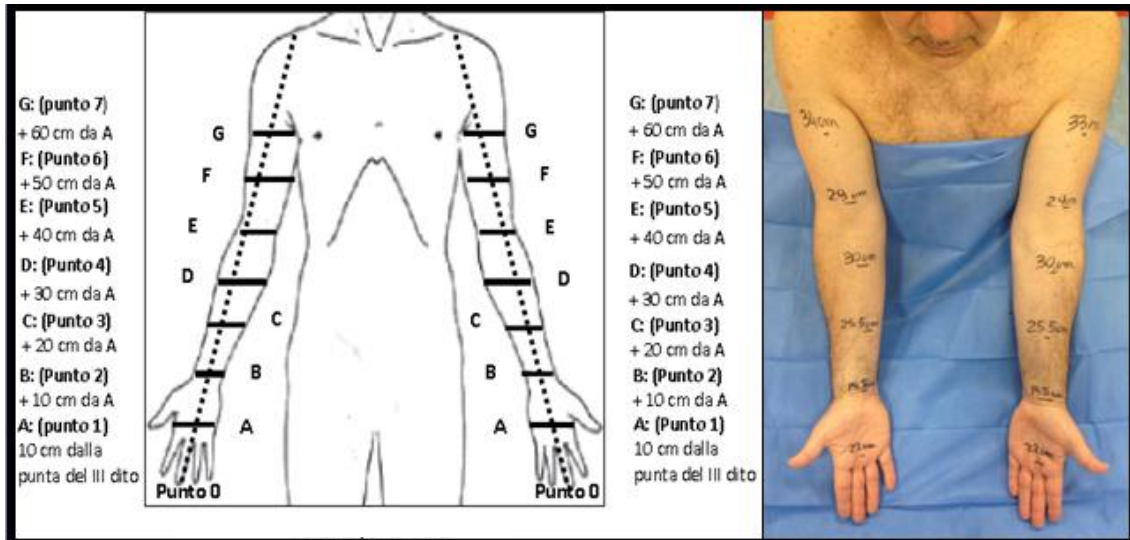


Fig. 1: Misurazione circonferenziale degli arti superiori con metro a nastro

Per la misurazione degli arti inferiori si procede con il paziente in posizione ortostatica, si individua in corrispondenza dell'apice del I dito di ciascun arto il punto di partenza delle misurazioni (punto 0). Si traccia una linea immaginaria che congiunge questo punto con il grande trocantere e lungo essa si identificano sulla cute, con penna dermografica, diversi punti posti ad intervalli di 10 cm dal punto 0 sino al cavo inguinale.

Vengono poi rilevate le circonferenze in corrispondenza dei punti marcati in un arto e confrontate con quelle dell'arto controlaterale (Figura 2).

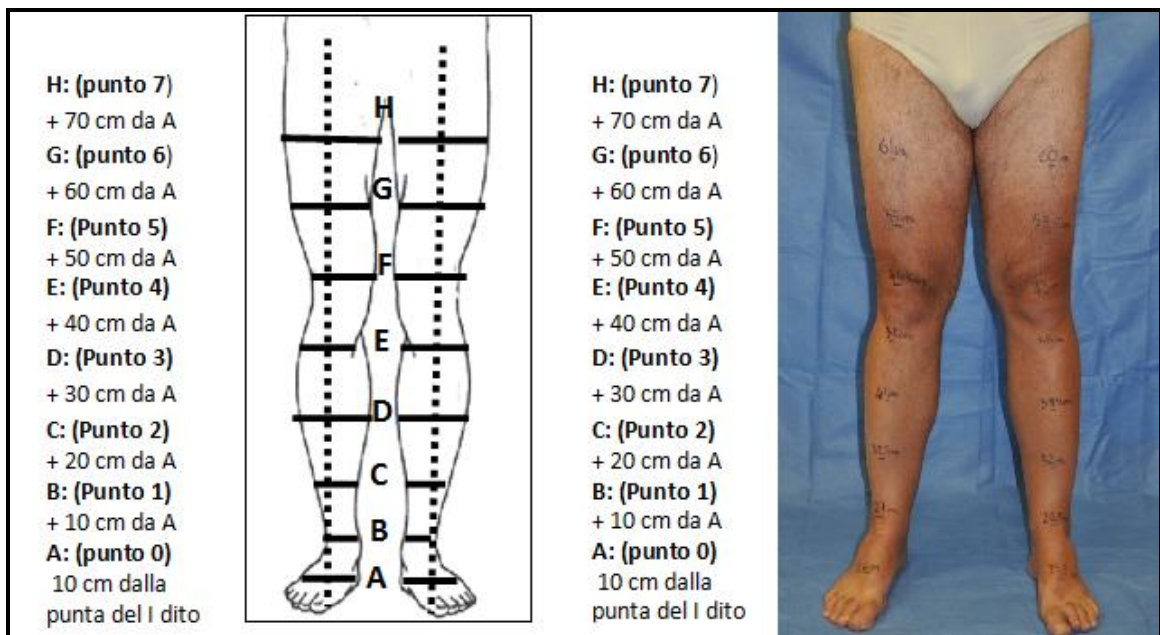


Fig. 2: Misurazione circonferenziale degli arti inferiori con metro a nastro

Tale metodica poco costosa e riproducibile permette sia di identificare preoperatoriamente forme lievi di linfedema (cut-off: differenza maggiore di 2 cm tra le circonferenze degli arti in almeno 1 rilevazione), sia di monitorare eventuali modificazioni delle dimensioni degli arti nel periodo postoperatorio.

Tali misurazioni vengono effettuate preoperatoriamente e a 1, 3, 6 mesi dall'intervento chirurgico.

Il paziente viene fotografato nella posizione in cui sono state effettuate le misurazioni per supportare con una iconografia i risultati registrati di volta in volta.

Valutazione strumentale

La linfoscintigrafia è la metodica di prima scelta per la valutazione strumentale della funzionalità del sistema linfatico degli arti superiori e inferiori. ⁽²⁸⁻⁴²⁾

Gli esami linfoscintigrafici condotti in questo studio sono stati effettuati da medici nucleari del Dipartimento di Scienze Radiologiche dell' A.O.U.P. " P. Giaccone" di Palermo e secondo il seguente protocollo.

Con il paziente in decubito supino, si effettua un'iniezione intradermica simultanea e bilaterale di 1 mCi (per lato) di particelle nanocolloidali di albumina umana tecneziata (99m Tc-nanocoll) in un volume di 0,2 ml nel II spazio interdigitale di entrambe le mani o nel I di entrambi i piedi. Attraverso una γ -camera dotata di collimatori a fori paralleli (picco energetico di 140 Kev con una finestra +/- del 10%, matrice 128 x 128, zoom 1-1,33) si procede ad acquisizioni planari "emi-whole body" in proiezione anteriore e posteriore a 20 e 60 minuti in condizioni di riposo. Successivamente il paziente è invitato a stringere ritmicamente una palla di gomma nel caso di studio degli arti superiori o a camminare in caso di studio degli arti inferiori per 20 minuti e a 120 minuti si ripete l'acquisizione.

L'interpretazione delle immagini è stata effettuata tenendo conto del tempo impiegato dal radiocolloide per raggiungere i linfonodi ascellari e inguinali. ^(35,42,43)

La mancata visualizzazione dei linfonodi e/o la presenza di flusso retrogrado cutaneo sono stati intesi come segni linfoscintigrafici di linfedema.^(42,43) Sulla base di questo criterio sono stati delineati 3 pattern linfoscintigrafici (tipo I, tipo II, tipo III) a seconda che la visualizzazione dei linfonodi sia avvenuta a 20, 60 o 120 minuti dall'inoculo del radiocolloide (tabella 2).

Pattern Linfoscintigrafici	Tempo di visualizzazione dei linfonodi ascellari
Tipo I	20 minuti
Tipo II	60 Minuti
Tipo III	120 Minuti

Tab. 2: pattern linfoscintigrafici delineati in relazione al tempo di visualizzazione dei linfonodi ascellari e inguinali

RISULTATI

I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi in base alla sede di identificazione del linfonodo sentinella: cavo ascellare (*Gruppo I*), cavo inguinale (*Gruppo II*). Il totale dei soggetti appartenenti al gruppo I ammontava a 18 (tabella 3). In 16 il linfonodo sentinella è stato identificato omolateralmente al melanoma primario, in 2 bilateralmente. Il numero di linfonodi asportati variava da 1 a 5 (media: 1,5). In 8 pazienti i linfonodi sentinella sono risultati positivi per micrometastasi per cui sono stati successivamente sottoposti a linfadenectomia ascellare e quindi esclusi dallo studio.

Paz. N.	Sede cicatrice residua all'escissione del melanoma primario	Linfonodo sentinella (positivo/negativo)	Numero di linfonodi asportati
1	Regione scapolare destra	negativo	1
2	Regione deltoidea sinistra	negativo	5
3	Avambraccio destro	POSITIVO	14
4	Mano sinistra	POSITIVO	29
5	Braccio destro	negativo	2
6	Mano destra	negativo	1
7	Regione interscapolare	negativo (Bilateralmente)	5-4
8	Fianco destro	POSITIVO	13
9	Regione scapolare destra	negativo	5
10	Braccio sinistro	POSITIVO	16
11	Braccio destro	negativo	2
12	Regione scapolare sinistra	POSITIVO	25
13	Avambraccio sinistro	POSITIVO	15
14	Regione scapolare destra	negativo	2
15	Regione interscapolare	negativo (Bilateralmente)	1-2
16	Avambraccio sinistro	POSITIVO	18
17	Regione Scapolare destra	POSITIVO	19
18	Braccio sinistro	negativo	2

Tab. 3: pazienti sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella o linfadenectomia ai cavi ascellari e numero di linfonodi asportati (Gruppo I)

Al gruppo II appartenevano 10 pazienti in cui il linfonodo sentinella è stato identificato omolateralmente al melanoma primario. Il numero dei linfonodi asportati variava tra 1 e 3 (media: 2,1). Nessuno è risultato positivo per metastasi (tabella 4).

Paz. N.	Sede cicatrice residua all'escissione del melanoma primario	Linfonodo sentinella (positivo/ negativo)	Numero di linfonodi asportati
1	Coscia sinistra	negativo	3
2	Gamba destra	negativo	1
3	Malleolo destro	negativo	1
4	Tallone sinistro	negativo	2
5	Coscia destra	negativo	1
6	Piede sinistro	negativo	2
7	Piede destro	negativo	1
8	Piede sinistro	negativo	2
9	Coscia sinistra	negativo	2
10	Piede sinistro	negativo	1

Tab. 4: pazienti sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella o linfadenectomia ai cavi inguinali e numero di linfonodi asportati (Gruppo II)

Sono stati presi quindi in esame 12 arti superiori dei pazienti appartenenti al gruppo I e 10 inferiori di quelli appartenenti al gruppo II. Nella fase preoperatoria, nessuno degli arti (superiori o inferiori) presentava caratteristiche cliniche e linfo-scintigrafiche di linfedema.

Nel periodo postoperatorio non è stato rilevato alcun caso di linfedema degli arti superiori (gruppo I). L'analisi comparativa degli esami linfo-scintigrafici preoperatori e postoperatori ha evidenziato che l'89%

dei pazienti non ha subito alcuna modificazione linfo-scintigrafica, indipendentemente dal numero di linfonodi asportati, e soltanto nell' 11% dei casi si è rilevato un'accelerazione del flusso linfatico dell'arto omolaterale al sito di intervento (es. da pattern di tipo II a tipo I come in figura 3).

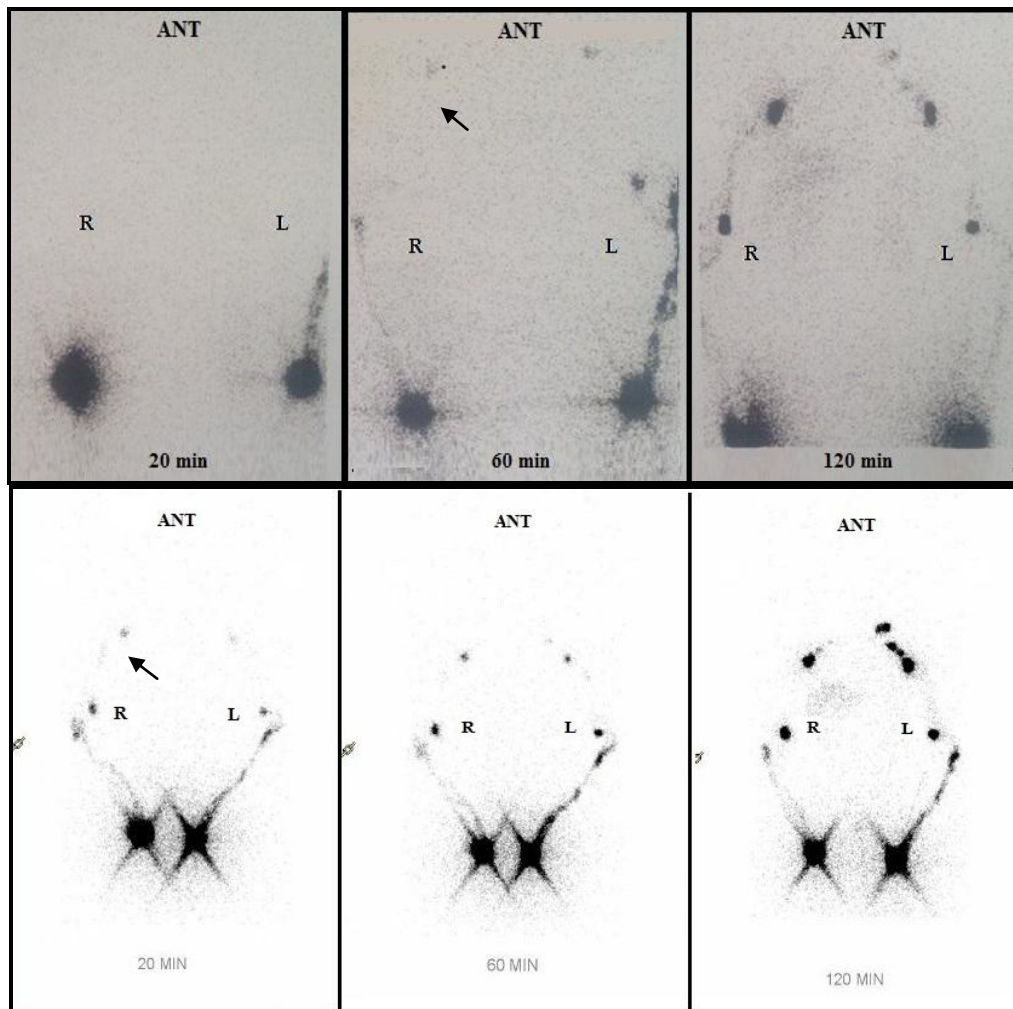


Fig. 3: Immagini linfo-scintigrafiche del paziente N. 1 della tabella 3.

In alto i pannelli di sinistra, centro e destra mostrano rispettivamente le proiezioni anteriori di acquisizioni planari emi-whole body in fase *preoperatoria* a 20, 60 e 120 minuti dall'inoculo del radiocolloide: Pattern di tipo II, all'arto superiore destro (R) e sinistro (L)

In basso i pannelli di sinistra, centro e destra mostrano rispettivamente le proiezioni anteriori di acquisizioni planari emi-whole body in fase *postoperatoria* a 20, 60 e 120 minuti dall'inoculo del radiocolloide. Viraggio a Pattern di tipo I all'arto superiore destro (R) e sinistro (L)

Tra gli 8 pazienti esclusi dal gruppo I (sottoposti a svuotamento ascellare per LS positivo) sono stati rilevati 2 casi di linfedema subclinico (25%), poiché evidenziato solo alla linfo-scintigrafia (figura 4).

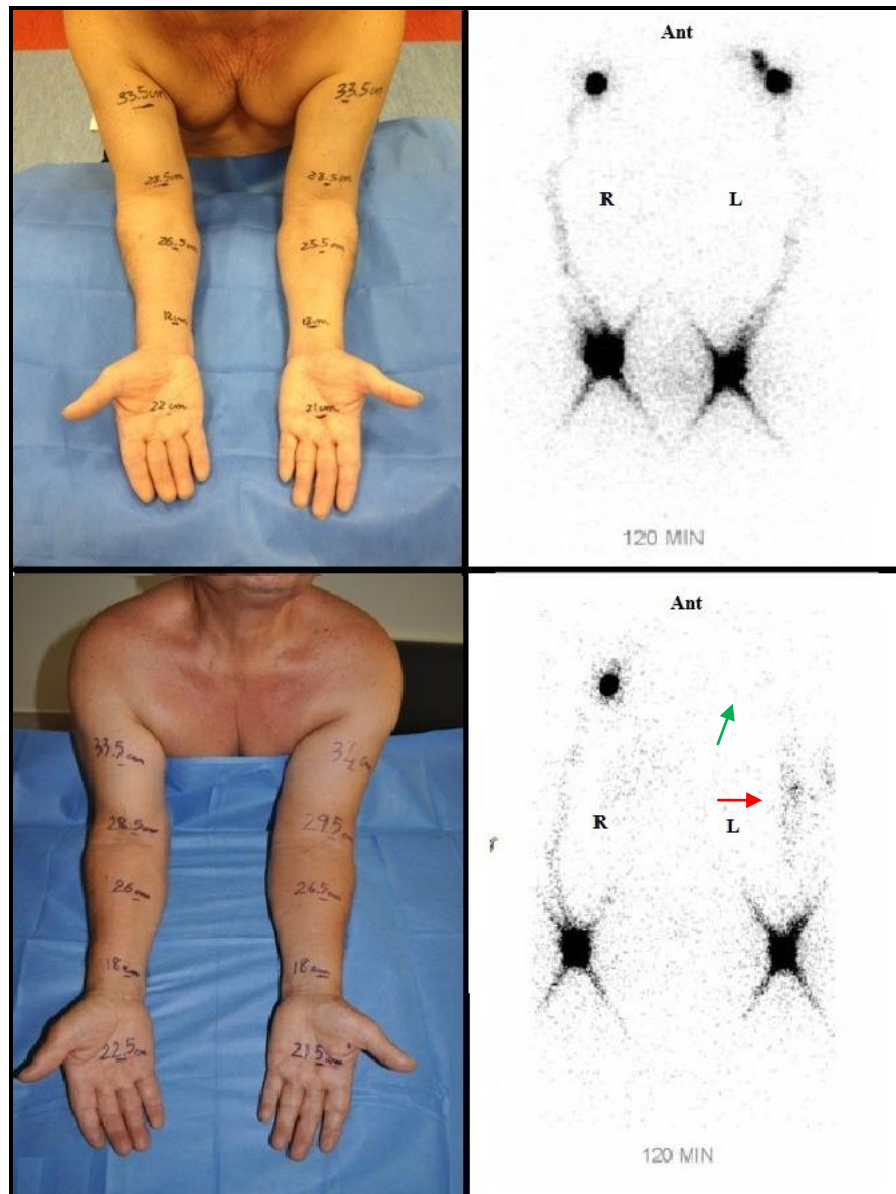


Fig. 4: Immagini cliniche-linfo-scintigrafiche del paziente N.4 della tabella 3

In alto il pannello di sinistra mostra l'indagine clinica preoperatoria e a destra l'immagine linfo-scintigrafica preoperatoria.

In basso il pannello di sinistra mostra l'indagine clinica postoperatoria: non si evidenzia alcun segno clinico di linfedema e a destra l'immagine linfo-scintigrafica postoperatoria: si evidenzia dermal backflow (freccia rossa) segno linfo-scintigrafico di linfedema e assenza di visualizzazione dei linfonodi ascellari (freccia verde).

Nel gruppo II, 6 pazienti su 10 (55%) hanno sviluppato un quadro clinico e strumentale di linfedema. Tali pazienti hanno in comune la concomitanza di una preesistente insufficienza venosa (figura 5).

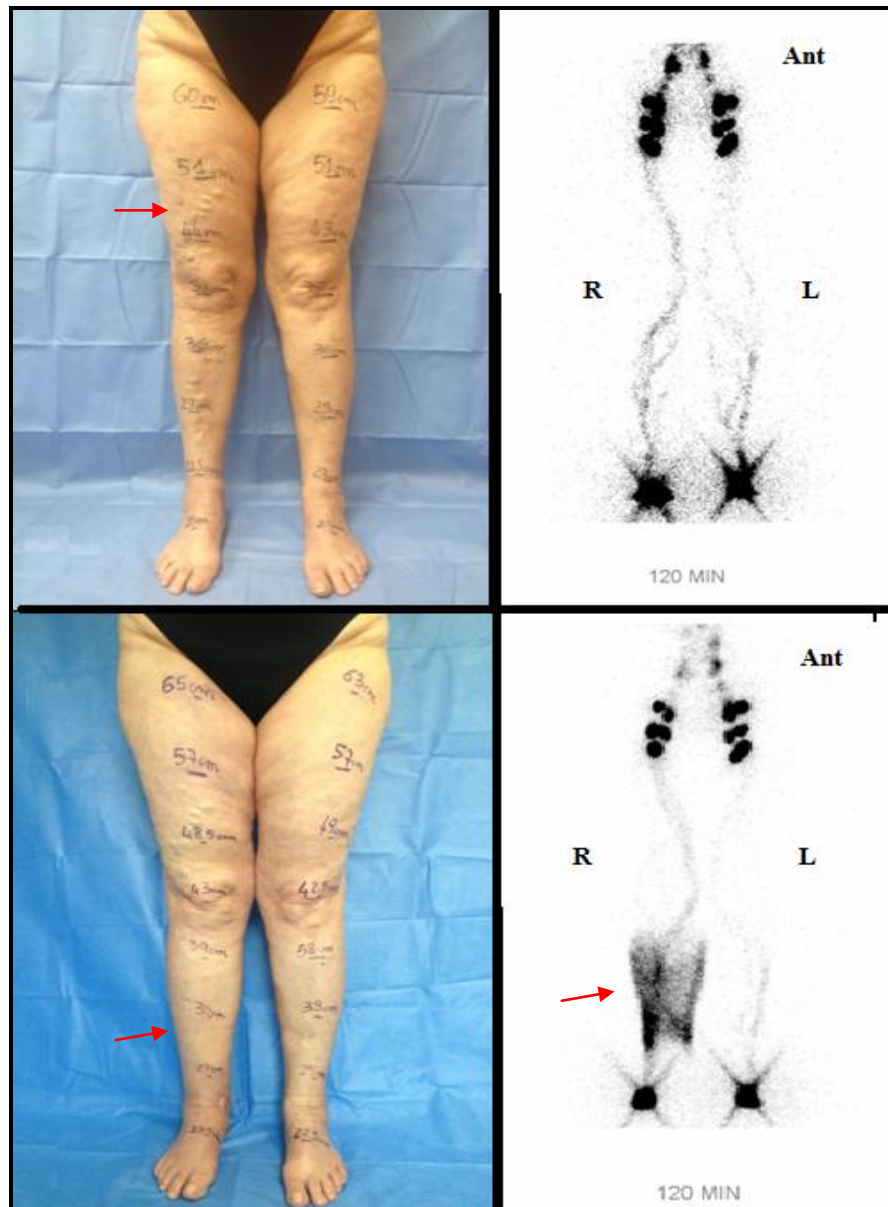


Fig. 5: Immagini cliniche linfoscintigrafiche della paziente N.3 della tabella 4

In alto il pannello di sinistra mostra l'indagine clinica preoperatoria: si noti la presenza delle varici (freccia rossa) e a destra l'immagine linfoscintigrafica preoperatoria.

In basso il pannello di sinistra mostra l'indagine clinica postoperatoria: si evidenzia un aumento delle dimensioni (> 2 cm) dell'arto inferiore destro rispetto al sinistro (freccia rossa) e a destra l'immagine linfoscintigrafica postoperatoria: si evidenzia dermal backflow (freccia rossa) segno linfoscintigrafico di linfedema.

DISCUSSIONE

La biopsia del linfonodo sentinella è stata sempre considerata una metodica minimamente invasiva per la stadiazione del melanoma avanzato.

Pochi sono gli studi che hanno correlato la BLS all'insorgenza del linfedema e ricercato in modo prospettico i fattori predittivi dello sviluppo di quest'ultimo. ^(19,45)

La maggior parte analizza popolazioni con linfedema primitivo o secondario a linfadenectomia (ascellare o inguinale) per il trattamento del carcinoma mammario o della sfera ginecologica. ^(32, 45-52)

In letteratura, l'incidenza del linfedema secondario alla procedura del linfonodo sentinella varia dallo 0,3 al 12,5%. ⁽⁵³⁻⁵⁹⁾ Tale variabilità è probabilmente attribuibile ad una misconoscenza della patologia e ad una mancata standardizzazione delle modalità diagnostiche clinico-strumentali.

Lo scopo di questo studio è stato quello di definire con accuratezza l'incidenza del linfedema secondario a BLS attraverso una analisi sistematica preoperatoria e postoperatoria del sistema linfatico degli arti di pazienti affetti da melanoma.

Sulla base della revisione della letteratura sono stati delineati dei protocolli di valutazione clinica e strumentale di diagnosi del linfedema che si sono avvalsi dell'impiego della misurazione circonferenziale con metro a nastro e della linfoscintigrafia rispettivamente. La prima è una tecnica facile,

riproducibile e poco costosa, utile per ottenere informazioni riguardo le dimensioni degli arti ed evidenziare anche forme più lievi di linfedema.

La linfoscintigrafia invece è considerata la metodica di prima scelta per la valutazione della funzionalità del sistema linfatico. Attualmente non esiste una standardizzazione della tecnica: diversi sono i traccianti impiegati, i siti di iniezione considerati e diversi sono i tempi di acquisizione e i criteri di interpretazione delle immagini. ⁽²⁸⁻⁴¹⁾

In questo studio sono state impiegate particelle nanocolloidali di albumina umana tecneziata (99m Tc-nanocoll) somministrate per via intradermica nel II spazio interdigitale di entrambe le mani o nel I spazio interdigitale di entrambi i piedi. Tali particelle sono facilmente marcabili con 99mTc e possiedono un diametro tale (<80 nm) da poter penetrare facilmente all'interno dei capillari linfatici ed essere poi trattenute nei linfonodi locoregionali. ^(29,42,43,59) Ciò le rende particolarmente adatte per studi quantitativi del sistema linfatico.

La somministrazione del radiocolloide nel derma determina un aumento della pressione interstiziale locale e favorisce l'ingresso delle particelle tecneziate nei vasi linfatici iniziali che a questo livello sono particolarmente numerosi. ⁽⁶⁰⁾ Ciò permette una valutazione efficace e selettiva del sistema linfatico superficiale che, rispetto a quello profondo, rappresenta la principale via di drenaggio della linfa. ^(37,38,42)

Dopo l'inoculo del radiocolloide, sono state effettuate acquisizioni planari "emi-whole body" a 20 e 60 minuti (precoci) in condizioni di riposo e a 120 minuti (tardive) dopo stimolo. Tali acquisizioni consentono di visualizzare

simultaneamente in proiezione anteriore e posteriore le vie linfatiche e i linfonodi ascellari di entrambi gli arti superiori o i linfonodi inguinali di entrambi gli arti inferiori. Permettono inoltre di osservare la captazione della radioattività da parte del sistema reticolo-endoteliale (fegato e milza) che esprime la regolare progressione della linfa dal sito di inoculo del radiocolloide sino al circolo venoso sistemico.^(37-41,52) Le scansioni precoci effettuate in condizioni di riposo documentano la progressione della linfa dovuta all'attività contrattile intrinseca e spontanea dei vasi linfatici.⁽³⁷⁾ Le scansioni tardive acquisite dopo stimolo consentono, invece, di osservare l'effetto positivo che la pompa muscolare svolge sul trasporto della linfa.

L'interpretazione delle immagini è stata effettuata tenendo conto del tempo impiegato dal radiocolloide per raggiungere i linfonodi regionali a partire dal sito di inoculo.⁽³⁴⁾ Sono stati così delineati i seguenti pattern linfoscintigrafici: *tipo I*: visualizzazione dei linfonodi regionali a 20 minuti; *tipo II*: visualizzazione a 60 minuti; *tipo III*: visualizzazione a 120 minuti. La mancata visualizzazione dei linfonodi e/o la presenza di dermal backflow sono stati intesi come segni linfoscintigrafici di linfedema.

L'impiego di questi protocolli sia in fase preoperatoria che postoperatoria ha permesso di stabilire che l'incidenza di linfedema degli arti superiori secondario a BLS è pari allo 0 % mentre quella relativa agli arti inferiori ammonta al 55%. Tale dato è più elevato rispetto a quanto riportato in letteratura.⁽⁵⁸⁾ La discordanza dei risultati potrebbe tuttavia essere attribuibile al fatto che i soggetti che hanno sviluppato il linfedema in questo studio erano

accomunati dalla concomitante presenza di insufficienza venosa degli arti inferiori. Questa comorbidità rappresenta nella popolazione studiata il maggior fattore di rischio predittivo di sviluppo di linfedema.

CONCLUSIONI

Questo è uno dei pochi studi prospettici presenti in letteratura che valuta l'incidenza del linfedema secondario a BLS in pazienti affetti da melanoma del tronco e degli arti.

Lo studio dimostra che l'acquisizione sistematica preoperatoria e postoperatoria dei pazienti affetti da melanoma del tronco e degli arti e sottoposti ad intervento di exeresi allargata e biopsia del linfonodo sentinella ha permesso di identificare non solo i fattori di rischio per la comparsa del linfedema degli arti, ma anche di applicare tempestive strategie preventive-terapeutiche nell'ambito di tale patologia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Starritt EC, Joseph D, Mckinnon G., Lo SK, Wilt JHW, Thompson JF. Lymphoedema after complete axillary node dissection for melanoma. *Ann Surg* 2004; 240:866-74;
- 2) De Vries M, Hoekstra HJ, Hoekstra-Weebers JE. Quality of life after axillary or groin sentinel lymph node biopsy, with or without completion lymph node dissection, in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2009 Oct;16(10):2840-7;
- 3) Lawrence L Tretbar; CherylL. Morgan; Byung-Boong Lee; Benoit Blondeau; Simon J. Simonian (2007). *Lymphedema: Diagnosis and Treatment*. Springer;
- 4) International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. *Lymphology* 42 (2009) 51-60;
- 5) G.Murdaca, P. Cagnati, R.Gulli, F.Spanò, F.Puppo, C.Campisi, F.Boccardo. Current Views on diagnostic Approach and Treatment of Lymphedema. *The American Journal of Medicine* (2012) 125, 134-140;
- 6) Margaris K.N., Black R.A. Modelling the lymphatic system: challenges and opportunities. *J.R. Soc Interface* 2012; 9:601-612;
- 7) Cornford ME, Oldendorf WH. Terminal endothelial cells of lymph capillaries as active transport structures involved in the formation of lymph in rat skin. *Lymphology*. 1993;26:67-78;
- 8) Lubach D, Ludemann W, Berens von Rautenfeld D. Recent findings on the angioarchitecture of the lymph vessel system of human skin. *Br J Dermatol*. 1996;135:733-737;
- 9) Kubik S, Manestar M. Anatomy of the lymph capillaries and precollectors of the skin. In: Bollinger A, Partsch H, Wolfe JHN, eds. *The Initial Lymphatics*. Stuttgart, Germany: Thieme-Verlag; 1985:66-74;
- 10) Swartz M.A. The physiology of the lymphatic system. *Advanced Drug Delivery Review* 2001; 50:3-20;
- 11) Szuba A, Rockson SG. Lymphedema: anatomy, physiology and pathogenesis. *Vasc Med*. 1997;2:321-326;
- 12) Olszewski WL. Lymphology and the lymphatic system. In: Olszewski WL, ed. *Lymph Stasis: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. Boca Raton, FL:CRC Press; 1991:4-12;
- 13) Olszewski WL. Lymphatics, lymph and lymphoid cells: an integrated immune system. *Eur Surg Res*. 1986;18:264-270;
- 14) James D.St.Louis, Richard L.McCann. *Patologia del sistema linfatico*. Cap 65: pag1446-1447;
- 15) Sheila H. Ridner. Pathophysiology of Lymphedema. *Seminars in Oncology Nursing*. Vol29, n.1 (February), 2013: pp 4-11;
- 16) Stanley G. Rockson *Am J Med* 2001). "Review lymphedema". 110: 288-95;
- 17) Olszewski W. On the pathomechanism of development of postsurgical lymphedema. *Lymphology*. 1973;6:35-51;
- 18) Browse N. Aetiology and classifications of lymphoedema. In: Browse N, Burnand KG, Mortimer PS, eds. *Diseases of the lymphatics*, London: Arnold, 2003. 151-57;
- 19) Hyngstrom JR, Chiang YJ, Cromwell KD, Ross MI, Xing Y, Mungovan KS, Lee JE, Gershenwald JE, Royal RE, Lucci A, Armer JM, Cormier JN. Prospective assessment of lymphedema incidence and lymphedema-associated symptoms following lymph node surgery for melanoma. *Melanoma Res*. 2013 Aug; 23(4):290-7;

- 20) de Vries M, Hoekstra H J et al Quality of Life After Axillary or Groin Sentinel Lymph Node Biopsy, With or Without Completion Lymph Node Dissection, in Patients With Cutaneous Melanoma *Ann Surg Oncol.* Oct 2009;16(10): 2840-2847;
- 21) Wrono DA, Tanabe KK, Cosimi AB, Gadd MA, Souba WW, Sober AJ Lymphedema after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a report of 5 cases *Arch Dermatol.*2000 Apr;136(4):511-4;
- 22) Litrowski N, Duval Modeste AB, Coquerel D, Courville P, Milliez PY, Joly P. Complication of radical lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Dermatol Venereol.* 2013 Jun-Jul;140(6-7):425-30;
- 23) Hyngstrom JR, Chiang YJ, Cromwell KD, Ross MI, Xing Y, Mungovan KS, Lee JE, Gershenwald JE, Royal RE, Lucci A, Armer JM, Cormier JN. Prospective assessment of lymphedema incidence and lymphedema-associated symptoms following lymph node surgery for melanoma. *Melanoma Res.* 2013 Aug;23(4):290-7;
- 24) Verdier E, Auquit-Auckbur I, Young P, Corven C, Chomant J, Courville P, Vera P, Milliez PY, Joly P. Complication after sentinel lymph node excision in patients with malignant melanoma. *Ann Dermatol Veneorol.*2007 May; 134 (5 Pt 1): 439-42;
- 25) Cigna E, Gradilone A, Ribuffo D, Gazzaniga P, Fino P, Sorvillo V, Scuderi N. Morbidity of selective lymph node biopsy for melanoma. Meta-analysis of complications. *Tumori.* 2012 Jan-Feb; 98(1): 94-8;
- 26) L.L. Camppanholi, J.P. Duprat Neto, J.H.T.G. Fregnani. Mathematical model to predict risk for lymphoedema after treatment of cutaneous melanoma. *International Journal of Surgery* 9(2011)306-309;
- 27) Christine Moffatt, Debra Doherty, Phil Morgan. Lymphoedema Framework. Best practice for the management of Lymphoedema. *International Consensus.* London: MEP LTD 2006, pages 10-12;
- 28) Shinsuke Akita, Nobuyuki Mitsukawa, Toshiki Kazama, Motone Kuriyama, Yoshitaka Kubota, Naoko Omori, Tomoe Koizumi, Kentaro Kosaka, Takashi Uno, Kaneshige Satoh. Comparison of lymphoscintigraphy and indocyanine green lymphography for the diagnosis of extremity lymphoedema. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2013) 66, 792-798;
- 29) Andrzej Szuba, William S. Shin; H. William Strauss, Stanley Rockson. The Third Circulation: Radionuclide Lymphoscintigraphy in the Evaluation of Lymphedema. *J Nucl Med* 2003; 44:43–57; (12)
- 30) Ramin Sadeghi, Gholamhossein Kazemzadeh, Mohammed Keshtgar. Diagnostic application of lymphoscintigraphy in the management of lymphoedema. *Hell J Nucl Med* 2010; 13(1): 6-10; 13
- 31) Brautigam P, Foldi E, Schaiper I, Krause T, Vanscheidt W, Moser E. Analysis of lymphatic drainage in various forms of leg edema using two compartment lymphoscintigraphy. *Lymphology.* 1998;31:43–55;
- 32) Laura Ferreira de Rezende, Felipe Vilela Pedras, Celso Dario Ramos, Maria Salette Costa Gurgel. Preoperative upper limb lymphatic function in breast cancer surgery. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(5):530-534;
- 33) Williams WH, Witte CL, Witte MH, McNeill GC. Radionuclide lymphangiography in the evaluation of peripheral lymphedema. *Clin Nucl Med.* 2000;25:451–464;
- 34) Cambria RA, Glociczki P, Naessens JM, Wahner HW. Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy: a prospective, semiquantitative analysis in 386 extremities. *J Vasc Surg.* 1993;18:773–782;

- 35) A.P. Pecking, J.L. Albérini, M. Wartiski, V. Edeline, R.V. Cluzan. Relationship between lymphoscintigraphy and clinical findings in lower limb lymphedema (LO) toward a comprehensive staging. *Lymphology* 41(2008):1-10;
- 36) T. Mikami, M. Hosono, Y. Yabuki, Y. Yamamoto, K. Yasumura, H.Sawada, K. Shizukuishi, J. Maegawa. Classification of lymphoscintigraphy and relevance to surgical indication for lymphaticovenous anastomosis in upper limb lymphedema. *Lymphology* 44(2011) 155-167;
- 37) O'Mahony, S., Rose, S. L., Chilvers, A. J. et al. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. (2004) Imaging* 31, 555–56
- 38) Tartaglione G, Pagan M, Morese R, Cappellini GA, Zappalà AR, Sebastiani C, Paone G, Bernabucci V, Bartoletti R, Marchetti P, Marzola MC, Naji M, Rubello D. Intradermal lymphoscintigraphy at rest and after exercise: a new technique for the functional assessment of the lymphatic system in patients with lymphoedema;
- 39) Douglas M. Howarth. Increased Lymphoscintigraphic Flow Pattern in the Lower Extremity Under Evaluation for Lymphedema. *Mayo Clin Proc.* 1997 May;72(5):423-9;
- 40) Głowiczki P, Calcagno D, Schirger A, et al. Noninvasive evaluation of the swollen extremity: experiences with 190 lymphoscintigraphy examinations. *J Vasc Surg.* 1989;9:683-9;
- 41) Scarsbrook AF, Ganeshan A, Bradley KM. Pearls and pitfalls of radionuclide imaging of the lymphatic system. Part 2: evaluation of extremity lymphoedema. *Bri J Radiol.* 2007;80:219-26. Epub 2006 May 25;
- 42) Zhibin Yuan, Libo Chen, Quanyong Luo, Jifang Zhu, Hankui Lu And Ruisen Zhu. The role of radionuclide lymphoscintigraphy in extremity lymphedema. *Annals of Nuclear Medicine* Vol. 20, No. 5, 341–344, 2006;
- 43) Susan O'Mahony, Sarah L. Rose, Alison J. Chilvers, James R. Ballinger, Chandra K. Solanki, Robert W. Barber, Peter S. Mortimer, Arnie D. Purushotham, A. Michael Peters. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* April 2004, Volume 31, Issue 4, pp 555-563;
- 44) Wrone DA, Tanabe KK, Cosimi AB, Gadd MA, Souba WW, Sober AJ. Lymphedema after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a report of 5 cases. *Arch Dermatol.*2000 Apr; 136(4): 511-4;
- 45) Tanja Planinsek Rucigaj, Nada Kecelj Leskovec, Vesna Tlaker Zunter. Lymphedema following cancer therapy in Slovenia: a frequently overlooked condition? *Radiology and Oncology* 2010; 44(4): 244-248;
- 46) Laura Ferreira de Rezende, Felipe Villela Pedras, Celso Dario Ramos, Maria Salete Costa Gurgel. Evaluation of lymphatic compensation by lymphoscintigraphy in the postoperative period of breast cancer surgery with axillary dissection. *J Vasc Bras.* 2008;7(4):370-375;
- 47) Laura Ferreira de Rezende, Felipe Vilela Pedras, Celso Dario Ramos, Maria Salete Costa Gurgel. Preoperative upper limb lymphatic function in breast cancer surgery. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(5):530-534;
- 48) Pasta V, Urcioli P, D'Orazi V, Sottile D, Monti M, Redler A. Contralateral axillary metastases from breast cancer. Personal experiences and review of literature. *Ann. Ital.Chir.* Marzo 2014;
- 49) Ozaslan, C. and Kuru, B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am. J. Surg.* 187, 69–72(2004); Blanchard, D. K., Donohue, J. H., Reynolds, C. and Grant, C. S. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch. Surg.* 138, 482–487(2003);

- 50) Lane KN, Dolan LB, Worsley D, Mckenzie DC. Upper extremity lymphatic function at rest and during exercise in breast cancer survivors with and without lymphedema compared with healthy controls. *J Appl Physiol.* 2007;103:917-25.
- 51) Peter Mortimer. Arm lymphoedema after breast cancer. *The Lancet Oncology.* Volume 14, issue 6, pages 442-443, May 2013;
- 52) Laura Ferreira de Rezende, Felipe Villela Pedras, Celso Dario Ramos, Maria Salete Costa Gurgel. Evaluation of lymphatic compensation by lymphoscintigraphy in the postoperative period of breast cancer surgery with axillary dissection. *J Vasc Bras.* 2008;7(4):370-375;
- 53) Roaten J B Nate Pearlman N et al. Identifying Risk Factors for Complications Following Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma *Arch Surg.* 2005; 140(1):85-89;
- 54) de Vries M, Vonkeman WG e al Morbidity after axillary sentinel lymph node biopsy in patients with cutaneous melanoma *Eur J Surg Oncol.* 2005 Sep;31(7):778-83;
- 55) Richard Essner, Randall Scheri, Maihgan Kavanagh, Hitoe Torisu-Itakura, Leslie A. Wanek, Donald L. Morton. Surgical Management of the Groin Lymph Nodes in Melanoma in the Era of Sentinel Lymph Node Dissection. *Arch Surg.* Vol 141: 877-884;
- 56) Wrightson WR, Wong SL, Edward MJ, Chao C., REintgen DS, Ross MI, et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:676-80;
- 57) L.L. Camppanholi, J.P. Duprat Neto, J.H.T.G. Fregnani. Mathematical model to predict risk for lymphoedema after treatment of cutaneous melanoma. *International Journal of Surgery* 9(2011)306-309;
- 58) de Vries M, Vonkeman WG e al Morbidity after inguinal lymph node biopsy and completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma *Eur J Surg Oncol.* 2006 Sep;32(7): 785-9;
- 59) Sage HH, Gozun BV. Lymphatic scintigrams: a method for studying the functional pattern of lymphatics and lymphnodes. *Cancer* 1958; 11: 200–203;
- 60) Pieter J Tanis, Omgo E Nieweg, Renato A Valde´s Olmos, Bin BR Kroon. Anatomy and Physiology of Lymphatic Drainage of the Breast from the Perspective of Sentinel Node Biopsy. *J. Am Coll Surg.* 2001 Mar; 192 (3):399-409.