

Το δερματικό μελάνωμα, οι διαγνωστικές τεχνικές και η αξιολόγησή τους στη διάγνωση και χαρτογράφηση των φρουρών λεμφαδένων

Περίληψη

Το κακόηθες δερματικό μελάνωμα (ΔΜ) αποτελεί το 4% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων. Ωστόσο το 79% των θανάτων που οφείλονται στις κακοήθειες εξεργασίες του δέρματος αποδίδεται στο ΔΜ. Περιγράφεται η διάγνωση, η σταδιοποίηση και θεραπεία του ΔΜ. Η διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων αποτελεί τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα. Μια από τις καινοτομίες στη θεραπευτική του ΔΜ που επιχειρεί να δώσει λύση στο αμφιλεγόμενο ζήτημα μεταξύ της προφυλακτικής λεμφαδενεκτομής και της παρακολούθησης, είναι η καθιερωμένη ελάχιστη επεμβατική χειρουργική τεχνική της εντόπισης, αφαίρεσης και βιοψία των φρουρών λεμφαδένων (ΒΦΛ). Η παρούσα ανασκόπηση περιγράφει τις τεχνικές της λεμφικής χαρτογράφησης, του προεγχειρητικού λεμφοσπινθηρογραφήματος (ΛΣΓ) και τη διεγχειρητική εφαρμογή του φορητού γ-ανιχνευτή για τη ΒΦΛ. Η ραδιονουκλιδική ανίχνευση των λεμφαδένων οφείλεται στη φαγοκυττάρωση κολλοειδών ραδιοφαρμάκων από τα μακροφάγα κύτταρα. Ένας ή περισσότεροι ΦΛ αρνητικοί για κακοήθεια «προβλέπουν» με μεγάλη ακρίβεια την απουσία μεταστατικών κυττάρων σε όλους τους υπόλοιπους επιχώριους και απομακρυσμένους λεμφαδένες. Αντίθετα οι θετικοί ΦΛ διακρίνουν τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, ώστε να υποβληθούν σε επιλεκτική λεμφαδενεκτομή, με ή χωρίς επικουρική θεραπεία. Η ραδιονουκλιδική λεμφική χαρτογράφηση συμβάλλει στη σταδιοποίηση και καθοδηγεί τη χειρουργική επέμβαση που ίσως ακολουθεί.

Hell J Nucl Med 2009; 12(3): 296-303

Δημοσιεύτηκε στο Διαδίκτυο: 14 Νοεμβρίου 2009

Το δερματικό μελάνωμα

Εισαγωγή

Το δερματικό μελάνωμα (ΔΜ) προέρχεται από τα μελανοκύτταρα της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας, που εμβρυολογικά προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία και έχουν ως λειτουργική αποστολή την παραγωγή μελανίνης από την τυροσίνη [1]. Εμφανίζονται περίπου 10 νέες περιπτώσεις της νόσου ανά 100,000 πληθυσμού ανά έτος στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α. ενώ η μεγαλύτερη επίπτωση στον κόσμο σημειώνεται στην Αυστραλία, στη Νέα Ζηλανδία και στη Βόρεια Αμερική [1, 2]. Η συχνότητα εμφάνισης του ΔΜ εξακολουθεί να αυξάνεται, με συνοδή αύξηση της θνησιμότητας, δεδομένης της ανθεκτικότητας του όγκου στις αντικαρκινικές θεραπείες [3, 4]. Η νόσος είναι συχνότερη στη λευκή φυλή. Ελαφρώς μεγαλύτερη επίπτωση του ΔΜ και ελαφρώς χειρότερη πρόγνωση παρατηρείται στους άντρες, ενώ είναι σπάνιο στα παιδιά [5]. Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια και τη βιολογική εξέλιξη της πάθησης φαίνεται να διαδραματίζουν κατά φθίνουσα σειρά: α) η επαναλαμβανόμενη, διακεκομμένη, ισχυρή έκθεση στο ηλιακό φως, ιδιαίτερα στις περιοχές λέπτυνσης της στιβάδας του όζοντος, β) η κληρονομικότητα και γ) οι γυναικείες ορμόνες [2]. Υπό εξέλιξη βρίσκεται η γενετική έρευνα για τη νόσο, καθώς το κακόηθες ΔΜ θεωρείται ότι προέρχεται από διαδοχική συσσώρευση γενετικών μεταβολών στα φυσιολογικά μελανοκύτταρα και το 5% των ΔΜ είναι οικογενή. Το οικογενές ΔΜ κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Έχει κλωνοποιηθεί σε δύο γονίδια (το επιρρεπές στο ΔΜ γονίδιο, CMM1, που έχει εντοπιστεί στο χρωμόσωμα 1p36, και το CMM2 στο 9p21), ενώ πιθανόν να εμπλέκεται και τρίτο γονίδιο, συγκεκριμένα ο ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου p16ink4a. Ωστόσο δεν έχει παρατηρηθεί στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ οιασδήποτε γενετικής μεταβολής στο χρωμόσωμα 9p21 και κλινικοϊστοπαθολογικών παραμέτρων [6]. Το p16 γονίδιο, γνωστό ως καταστολέας πολλαπλών όγκων (multiple tumor suppressor 1- MTS 1), βρίσκεται στο βραχύ άκρο του χρωμοσώματος 9 και έχει διαπιστωθεί ότι απουσιάζει και στα δύο χρωμοσώματα (ομοζυγωτικά) σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες από διάφορους όγκους, όπως πνεύμο-

**Πιπίτσα Βαλσαμάκη MD,
Ζάγκλης Αντώνιος MD,
Σοφία Γεραλή MD**

*Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής,
Νοσοκομείο «Παμμακάριστος»
Αθηνών*

☆☆☆

Λέξεις ευρετηρίου: Μελάνωμα
– Φρουρός λεμφαδένας
– Λεμφοσπινθηρογράφημα
– Φορητός μετρητής
ραδιονουκλιδικής ανίχνευσης
– Τεχνική της κυανής χρωστικής

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Σοφία Γεραλή MD, Διευθύντρια,
Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής
Νοσοκομείο «Παμμακάριστος»
Ιακωβάτων 43 Τ.Κ. 11144,
Αθηνών, Ελλάδα
E-mail: sofia.geralis@gmail.com

Υποβλήθηκε:

30 Απριλίου 2009

Εγκρίθηκε τροποποιημένη:

5 Οκτωβρίου 2009

νος, μαστού, εγκεφάλου, νεφρού, ωθήκης, λεμφοκυττάρων, ουροδόχου κύστεως και δέρματος [2, 7]. Επίσης, υποστηρίζεται η ύπαρξη πολλαπλών κατασταλτικών ογκογονιδίων του ΔΜ στο χρωμόσωμα 10, το οποίο «εξαφανίζεται» κατά την καρκινογένεση των σποραδικών ΔΜ [8].

Η διάγνωση και η πρόγνωση

Τα ΔΜ διακρίνονται ιστολογικώς σε τέσσερις βασικούς τύπους: 1) το επιφανειακώς επεκτεινόμενο (70%), 2) το οζώδες (12%), 3) την κακοήθη εφηλίδα του Hutchinson (15%) και 4) την κακοήθη εφηλίδα των άκρων [1, 2]. Το ΔΜ μεθίσταται είτε, κυρίως, λεμφογενώς στους επιχώριους λεμφαδένες είτε αιματογενώς. Προγνωστικοί παράγοντες είναι: το στάδιο της πάθησης κατά την πρώτη διάγνωση, το πάχος του όγκου που αξιολογήθηκε αρχικά από τον Breslow, το μικροστάδιο κατά Clark-Mc Govern (που αφορά σε υποκατηγορίες των T1 ΔΜ, Πίν. 1 και 2), η τυχόν εξέγκωση και η εντόπιση του όγκου, ως επίσης το φύλο και η ηλικία του ασθενούς [1, 5, 9]. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με λεμφαδενικές μεταστάσεις κατέρχεται κατά περίπου 40%, ανεξαρτήτως άλλων προγνωστικών παραγόντων του πρωτοπαθούς ΔΜ [5].

Η φυσική εξέταση περιλαμβάνει τη λεπτομερή και ακριβή επισκόπηση της πρωτοπαθούς βλάβης συγκεκριμένα της δι-αμέτρου, του χρώματος, της οζώδους ή επιφανειακής επέκτασης, των ανώμαλων ορίων της βλάβης, της προϋπαρξής σπίλου, της ύπαρξης δορυφόρων βλαβών και επιχώριων λεμφαδενικών ομάδων. Απαραίτητες παρακλινικές εξετάσεις θεωρούνται η ακτινογραφία θώρακος, ο προσδιορισμός της γαλακτικής δεϋδρογονάσης (lactate dehydrogenase, LDH) και της γ-γλουταμυλικής τρανσφεράσης (γ-glutamyl transferase, γ-GT) στον ορό για τις πιθανές ηπατικές μεταστάσεις, ενώ η συμπτωματολογία του ασθενούς και η σημειολογία καθοδηγούν τον υπόλοιπο έλεγχο [1].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση

Η χειρουργική αντιμετώπιση εξακολουθεί να αποτελεί το θεμέλιο λίθο στη θεραπεία της πάθησης [1, 2]. Περιλαμβάνει την ευρεία εκτομή του πρωτοπαθούς ΔΜ, εντός υγιούς ιστού. Προηγείται βιοψία, με την οποία καθίσταται γνωστό τόσο το μικροστάδιο κατά Clark όσο και το πάχος της βλάβης. Σε βλάβες σταδίου I, η πιθανότητα υποτροπής είναι μικρή [2, 9]. Για την καλύτερη σταδιοποίηση του ΔΜ χρησιμοποιούνται το λεμφοσπινθηρογράφημα (ΛΣΓ) και οι τεχνικές ανίχνευσης των ΦΛ, οι οποίοι πιθανώς θα φιλοξενήσουν μεταστάσεις από τον όγκο [10, 11]. Επιπλέον σε ασθενείς με ΔΜ κάτω άκρου, η ακτινοθεραπεία ή/και η ανάπτυξη οιδήματος μετά από βουβωνική λεμφαδενεκτομή, ενδεχομένως να επιφέρουν μεταβολές της λεμφικής παροχέτευσης, οι οποίες θα αναδειχθούν με το ΛΣΓ, καθοδηγώντας τη σταδιοποίηση και τη χειρουργική ή μη θεραπευτική αγωγή [4]. Συνεπώς, στο ΔΜ, όπως και σε άλλα κακοήθη νεοπλασμάτα, η δυναμική απεικόνιση της ροής της λέμφου και του ΦΛ είναι σημαντική.

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση περιλαμβάνει φυσική εξέταση, ακτινογραφία θώρακος και προσδιορισμούς των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), της γ-GT και της

LDH του ορού, και συστήνεται κάθε 3-6 μήνες για τα πρώτα 2 χρόνια, κάθε 6 μήνες για τα επόμενα 3-5 χρόνια και ετησίως στη συνέχεια. Περαιτέρω διερεύνηση σε περίπτωση υποψίας υποτροπής της νόσου, συνίσταται σε αξονική τομογραφία (computerized axial tomography- CT), τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance imaging- MRI), σπινθηρογραφήματα με μονοκλωνικά αντισώματα ή μη ειδικά ογκόφιλα ραδιοφάρμακα ή/και fluorine-18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET), που αναλύονται παρακάτω [5, 12, 13].

Σε βλάβες με πάχος ίσο ή μεγαλύτερο από 3mm, δοκιμάζεται η επικουρική θεραπεία με ιντερφερόνη, χωρίς ωστόσο να έχει αποδειχθεί ότι παρατείνει την επιβίωση. Σε ΔΜ σταδίου II, η επικουρική θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει προφυλακτική λεμφαδενεκτομή, βιοψία του φρουρού λεμφαδένα (ΒΦΛ) ή εκλεκτική ακτινοθεραπεία, ενώ επί παρουσίας απομακρυσμένων λεμφαδενικών και μη μεταστάσεων, απαιτείται περαιτέρω χειρουργική θεραπεία και πιθανώς χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή/και ανοσοθεραπεία, όπως η ενεργοποίηση των φονικών κυττάρων του λεμφικού συστήματος-killer T cells, με ιντερλευκίνη 2 και λεμφοκίνη ή ο εμβολιασμός με αλλογενετικές ή αυτόλογες ουσίες του όγκου, για τη θεραπεία ή/και την παρεμπόδιση υποτροπής της νόσου [1, 2]. Εξάλλου λόγω της περιστασιακής δραματικής ανταπόκρισης των ασθενών με μεταστατικό ΔΜ σε εμβολιασμό, έχουν οργανωθεί πολυκεντρικές κλινικές μελέτες με στόχο την ανάπτυξη εμβολίων, για ενδεχόμενη χορήγηση σε ασθενείς με ΔΜ και υψηλό κίνδυνο υποτροπής, αλλά και σε νόσο σταδίου II, με υποσχόμενα αποτελέσματα λόγω της χαμηλής συνοδής τοξικότητας των εμβολίων αυτών. Στα πλαίσια των ανωτέρω μελετών, οι ασθενείς με ΔΜ μεγάλου πάχους (≥4mm), συνιστάται να εμβολιάζονται [14]. Σε κλινικά διηθημένους λεμφαδένες πραγματοποιείται θεραπευτική λεμφαδενεκτομή. Αν η λεμφαδενεκτομή πραγματοποιείται εμπειρικά και στοχεύει στην αφαίρεση πιθανής μικροσκοπικής νόσου, επί απουσίας ψηλαφητών επιχώριων λεμφαδένων (American Joint Committee on Cancer, AJCC στάδιο I ή II), ονομάζεται προφυλακτική λεμφαδενεκτομή [15]. Οι ενδεχόμενες άμεσες και απώτερες επιπλοκές μετά από λεμφαδενικό καθαρισμό και η ύπαρξη δυσπρόσιτων ομάδων λεμφαδένων, όπως είναι οι ενδοθωρακικοί και ενδοκοιλιακοί λεμφαδένες, συνάδουν προς την τέλεση πιο περιορισμένων επεμβάσεων [10, 16, 17]. Τέλος, σε άτομα υψηλού κινδύνου, διερευνάται η στρατηγική της χημειοπροφύλαξης για το ΔΜ, με συνυπολογισμό των σχετικών βιολογικών παραμέτρων [18].

Η σταδιοποίηση

Η εκτίμηση της κατάστασης των επιχώριων λεμφαδένων είναι αναπόσπαστο τμήμα της σταδιοποίησης της πάθησης σύμφωνα με το δείκτη: tumor, nodes, metastases – TNM (Πίν. 1-4) και είναι ουσιαστική τόσο για την επιλογή της θεραπείας όσο και για την πρόγνωση [5, 9, 10]. Ειδικότερα, οι κλινικά θετικοί επιχώριοι λεμφαδένες, όταν εντοπίζονται στο στάδιο III κατά την AJCC, αντιμετωπίζονται με λεμφαδενικό καθαρισμό «en block» του συνόλου των επιχώριων λεμφαδένων.

Πίνακας 1. Μικροσταδιοποίηση του ΔΜ κατά Clark-Mc Govern – με βάση το ιστολογικό επίπεδο διήθησης των άτυπων μελανοκυττάρων στις διάφορες στιβάδες του δέρματος

Επίπεδο	Διήθηση
I	Επιδερμίδα (in situ)
II	Θηλώδης στιβάδα, όχι το όριο θηλώδους-δικτυωτής
III	Όριο θηλώδους-δικτυωτής, όχι τη δικτυωτή στιβάδα
IV	Δικτυωτή στιβάδα
V	Υποδόριος ιστός

Πίνακας 2. Σταδιοποίηση του μελανώματος – T, με βάση το πάχος κατά Breslow, N και M [9]

Στάδιο T	
T1 ≤ 1,0mm πάχος	a: χωρίς εξέλκωση και επίπεδο II/III b: με εξέλκωση ή επίπεδο IV/V
T2 1,01-2,0mm πάχος	a: χωρίς εξέλκωση b: με εξέλκωση
T3 2,01-4,0mm πάχος	a: χωρίς εξέλκωση b: με εξέλκωση
T4 >4,0mm πάχος	a: χωρίς εξέλκωση b: με εξέλκωση
Στάδιο N	
N0 άνευ λεμφαδενικών μεταστάσεων	
N1 μετάσταση σε 1 λεμφαδένα	a: μικρομετάσταση* b: μακρομετάσταση**
N2 μετάσταση σε 2-3 λεμφαδένες	a: μικρομετάσταση* b: μακρομετάσταση** c: παρένθετες μεταστάσεις/δορυφόρος(ες) χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις
N3 μεταστάσεις σε ≥4 λεμφαδένες ή matted λεμφαδένες ή παρένθετες μεταστάσεις/δορυφόρος(ες) με λεμφαδενική(ές) μεταστάσεις	
Στάδιο M	
	LDH ορού
M0: άνευ απομακρυσμένων μεταστάσεων	κ.φ.
M1a: απομακρυσμένες δερματικές, υποδόριες ή λεμφαδενικές μεταστάσεις	κ.φ.
M1b: πνευμονικές μεταστάσεις	κ.φ.
M1c: λοιπές σπλαγγχνικές μεταστάσεις κάθε απομακρυσμένη μετάσταση	↑

*Μικρομεταστάσεις: διαγιγνώσκονται μετά από ΒΦΛ ή προφυλακτική λεμφαδενεκτομή.

**Μακρομεταστάσεις: ορίζονται ως κλινικώς ανιχνεύσιμες μεταστάσεις, οι οποίες επιβεβαιώνονται μετά από θεραπευτική λεμφαδενεκτομή ή όταν εμφανίζουν έκδηλη εξωκαψική επέκταση.

κ.φ.: φυσιολογική τιμή

H λεμφοσπινθηρογράφηση

Το ΛΣΓ αποτελεί μια απλή, μη τραυματική απεικονιστική μέθοδο διερεύνησης του λεμφικού συστήματος και ανίχνευσης

Πίνακας 3. Κλινική σταδιοποίηση*- Χρήσιμη για τις θεραπευτικές επιλογές [9]

Στάδια	TNM
Χαμηλού κινδύνου για μεταστάσεις	
Στάδιο 0	Tis**/N0/M0
Στάδιο IB	T1a/N0/M0
Στάδιο IA	T1b-T2a/N0/M0
Ενδιάμεσου κινδύνου για μεταστάσεις	
Στάδιο IIA	T2b/N0/M0 T3a/N0/M0
Στάδιο IIB	T3b/N0/M0 T4a/N0/M0
Στάδιο IIC	T4b/N0/M0
Υψηλού κινδύνου για απομακρυσμένες μεταστάσεις και θνητότητα	
Στάδιο III	όποιο T/N1, N2 ή N3/M0
Στάδιο IV	όποιο T/όποιο N/M1

*Η κλινική σταδιοποίηση περιλαμβάνει μικροσταδιοποίηση του πρωτοπαθούς ΔΜ και κλινική/ακτινολογική διερεύνηση για περιοχικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις και, κατά παράδοση, επιβάλλεται να συντελείται μετά την ολική εξαίρεση του πρωτοπαθούς ΔΜ. **Tis: μελάνωμα in situ.

Πίνακας 4. Ιστοπαθολογική σταδιοποίηση*- Χρήσιμη για την αξιολόγηση του τελικού αποτελέσματος (επιβίωση) [9]

Στάδιο 0	Tis/N0/M0
Στάδιο IA	T1a/N0/M0
Στάδιο IB	T1b-T2a /N0/M0
Στάδιο IIA	T2b-T3a/N0/M0
Στάδιο IIB	T3b-T4a/N0/M0
Στάδιο IIC	T4b/N0/M0
Στάδιο IIIA	T1-4a/N1a- N2a/M0
Στάδιο IIIB	T1-4b/N1a-N2a/M0 T1-4a/N1b-N2b/M0 T1-4a/b/N2c/M0
Στάδιο IIIC	T1-4b/N1b-N2b/M0 Όποιο T/N3/M0
Στάδιο IV	Όποιο T /όποιο N/M1

*Η ιστοπαθολογική σταδιοποίηση περιλαμβάνει τη μικροσταδιοποίηση του πρωτοπαθούς ΔΜ και τις ιστοπαθολογικές πληροφορίες για τους επιχώριους λεμφαδένες μετά από μερική ή ολική λεμφαδενεκτομή.

του ΦΛ. Ιστορική αναδρομή από την ανακάλυψη του λεμφικού συστήματος και τη χαρτογράφηση των δερματικών λεμφαγγείων μέχρι τις σημερινές ιατρικές εφαρμογές αναφέρεται σε προηγούμενη εργασία μας [19]. Σήμερα χρησιμοποιείται το ΛΣΓ με κολλοειδή σωματίδια κατάλληλου μεγέθους σε υγρό μέσο διασποράς, τα οποία ενιόνται στο μεσοκυττάριο χώρο, διέρχονται δια του ενδοθηλίου των λεμφικών τριχοειδών και απομακρύνονται μέσω του λεμφικού συστήματος προς τους πρώτους παροχετεύοντες λεμφαδένες, όπου φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα κύτταρα. Στις περιπτώσεις που σκιαγραφούνται περισσότερες της μίας ομάδας λεμφαδένων, ως κύρια οδός θεωρείται εκείνη που σκιαγραφήθηκε ταχύτερα και παρουσίασε τη μεγαλύτερη συγκέντρωση

του ραδιοφαρμάκου. Όταν το προεγχειρητικό ΛΣΓ και η διεγχειρητική χαρτογράφηση διενεργούνται την ίδια μέρα, αποφεύγονται δύο ξεχωριστές διαδικασίες έγχυσης του ραδιοφαρμάκου [5]. Η επιτυχία του ΛΣΓ έγκειται στη βιοκατανομή των κολλοειδών, σε συνδυασμό με τα ευνοϊκά φυσικά χαρακτηριστικά του ^{99m}Tc.

Η σπινθηρογραφική απεικόνιση των οδών λεμφικής απορροής του ΔΜ με το ΛΣΓ διενεργείται κυρίως προεγχειρητικά, στα πλαίσια της σταδιοποίησης της πάθησης, ως μέσο απεικόνισης των λεμφαδενικών ομάδων κινδύνου για μεταστατική διήθηση. Στις περιπτώσεις μελανωμάτων παραδοσιακά ακαθόριστης οδού λεμφικής απορροής (κεφαλής, τραχήλου και κορμού), ο ρόλος του προεγχειρητικού ΛΣΓ είναι καθοριστικός, καθώς μπορεί να αναδείξει την αποχέτευση σε μη-αναμενόμενες λεμφαδενικές βάσεις, ως επίσης παρένθετες (in-transit) μεταστάσεις. Βασικές ενδείξεις του ΛΣΓ αποτελούν ακόμη: α) η διαφορική διάγνωση και η παρακολούθηση της ανταπόκρισης του λεμφοιδήματος στη θεραπευτική αγωγή [20] και β) ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για ΒΦΛ, για να διακριθούν οι μεταστατικοί αλλά και τυχόν σε ασυνήθιστη θέση ΦΛ.

Για τη ΒΦΛ στο ΔΜ λαμβάνονται υπόψη τα εξής: α) Η λεμφική απορροή παροχετεύει την πρωτοπαθή νεοπλασματική βλάβη αρχικά στον ή στους ΦΛ, και κατόπιν κατευθύνεται προς τους υπόλοιπους λεμφαδένες. Η πιθανότητα παράλειψης διήθησης του ΦΛ από τα κύτταρα του μελανώματος και εμπλοκή των υπολοίπων λεμφαδένων μιας ομάδας (skip μετάσταση) κυμαίνεται από 0 έως 2%. β) Η λεμφογενής διασπορά είναι ο κύριος τρόπος μετάστασης του ΔΜ. Η κλινική εμπειρία έχει επιβεβαιώσει την αλήθεια των υποθέσεων αυτών ως προς την αξιοπιστία της μεθόδου. Επιπλέον στην πράξη διαπιστώθηκε ότι [10, 11, 21], γ) Ο ΦΛ δεν είναι υποχρεωτικά ο πλησιέστερος στην πρωτοπαθή βλάβη (π.χ. σε αναστομώσεις λεμφαγγείων, ιδίως μετεγχειρητικά, ή σε παλίνδρομη ροή λόγω βαλβιδικής ανεπάρκειας επί εδάφους απόφραξης). δ) Η ανατομική θέση του ΦΛ μπορεί να διαφέρει μεταξύ των ασθενών που έχουν ΔΜ στην ίδια περιοχή, ε) Η τεχνική του προσδιορισμού του ΦΛ μπορεί να εφαρμοστεί σε όλες τις περιοχές του δέρματος.

Η ΛΣΓ διεξάγεται, χωρίς καμία προετοιμασία του ασθενούς, σε μονοκέφαλη ή δικάφαλη γ-κάμερα, με 20% παράθυρο ενεργείας, κατευθυντήρα παραλλήλων οπών, χαμηλής ενέργειας, υψηλής διακριτικής ικανότητας (low energy high resolution-LEHR) ή παντός σκοπού (low energy all purpose-LEAP) και με μήτρα 128x128 ή 256x256 (pixel matrix). Η ενδοδερμική χορήγηση 18,5-74MBq technetium-99m sulfur colloid (^{99m}Tc-SC) σε φυσιολογικό ορό, συνολικού όγκου 0,4-2 mL, είναι ευρέως αποδεκτή και γίνεται στο τμήμα πυρηνικής ιατρικής την προηγούμενη μέρα της επέμβασης για το ΔΜ ή 30min-20h προεγχειρητικά, κατά την κρίση του χειρουργού (Πίν. 5) [11, 22]. Ίση ποσότητα του ραδιοφαρμάκου διαμοιράζεται με βελόνες 25- ή 27 gauge σε 4 έως 6 σημεία, σταυροειδώς και σε ίσες αποστάσεις (0,5-2cm) από την περίμετρο της περιοχής της πρωτοπαθούς εστίας ή της ουλής (βιοψίας ή εγχειρητικής). Η βελόνα εισχωρεί σε γωνία 10°-20° ώστε να μην εξέλθει το ραδιενεργό υγρό και βραχεί το πέριξ δέρμα. Για το

λόγο αυτό είναι επίσης χρήσιμη η εισρόφηση αέρα μέσα στη σύριγγα πριν από τον ιχνηθέτη, καθώς και η χρήση γάζας πέριξ των περιοχών έγχυσης προ της απομάκρυνσης της βελόνας. Η δημιουργία επώδυνου λευκωπού πομπού στα σημεία χορηγήσεων σηματοδοτεί την επιτυχία του ΛΣΓ. Αμέσως μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, τοπικές μαλάξεις στα σημεία χορηγήσεων για 1min υποβοηθούν την ταχύτερη απομάκρυνση του ραδιοφαρμάκου και την πρώιμη, δυναμική φάση του ΛΣΓ με λήψεις (frames) των 60sec. Ο ΦΛ διακρίνεται ως «θερμή» εστία εντός 4 έως 30min [11, 22]. Η πρώτη εστία ταχείας πρόσληψης και εμμένουσας κατακράτησης του ραδιοφαρμάκου αντιπροσωπεύει το ΦΛ. Η αρχική δυναμική απεικόνιση βοηθά στη διάκριση μεταξύ πολλαπλών ΦΛ και ραδιομόλυνσης ή καθυστερημένης ψευδούς πρόσληψης σε περιοχή μη-ΦΛ. Κατόπιν, με τον ασθενή στην ίδια θέση, λαμβάνονται πρόσθιες, πλάγιες ή/και λοξές στατικές εικόνες ανά 5min για χρονικό διάστημα 20min έως 2h. Οι καθυστερημένες λήψεις συμβάλλουν στην ακριβή εντόπιση του ΦΛ ως προς το βάθος από την επιφάνεια του σώματος και δυναμικά στη διαφοροδιάγνωση του ΦΛ από λεμφαδένες δευτέρου επιπέδου, δορυφόρες ή παρένθετες μεταστάσεις. Το λεμφαγγειακό δίκτυο καταλήγει στο ΦΛ και παράλληλα ελέγχονται άλλες λεμφαδενικές άλυσοι για την τυχόν παρουσία άλλων ΦΛ με ίδια ή ασθενέστερη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου. Τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την ευνοϊκότερη χρονική στιγμή της σπινθηρογραφικής απεικόνισης του ΦΛ στο ΔΜ είναι αντιφατικά, καθώς ερευνητές αναφέρουν ότι η ταχεία ανάδειξή του σε χρόνο ≤20min αντικατοπτρίζει λεμφαδενική διήθηση, ενώ άλλοι μελετητές θεωρούν ότι η καθυστερημένη απεικόνιση μπορεί συχνότερα να ανιχνεύσει και ένα δεύτερο ΦΛ [23, 24]. Σημειώνεται ότι ενδέχεται όσο αυξάνεται ο χρόνος που μεσολαβεί από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου έως την αναγνώριση και αφαίρεση του ΦΛ, τόσο να αυξάνεται η πιθανότητα να διαφύγει ποσότητα ραδιοφαρμάκου προς τον επόμενο λεμφαδένα και να αναγνωριστεί ως «θερμός». Για

Πίνακας 5. Πρωτόκολλο για το διεγχειρητικό εντοπισμό του φρουρού λεμφαδένα στο μελάνωμα

Ραδιοφάρμακο	^{99m} Tc-albumin nanocolloid (ανθρώπινη λευκωματίνη σε μικροκολλοειδή μορφή)
Ενεργότητα	18,5-110MBq
Μέγεθος μικροκολλοειδούς σωματιδίου	≤80nm
Όγκος έγχυσης	0,4-2mL
Ενδοδερμικά	0,5-2cm πέριξ της πρωτοπαθούς εστίας
Λεμφοσπινθηρογραφική Απεικόνιση	δυναμική φάση: αμέσως ως 10 min p.i. (60sec/frame για 30 min), στατικές λήψεις: 20min ως 24h p.i.
Ανίχνευση και επισήμανση της προβολής του ΦΛ επί του δέρματος	>3 φορές κρούσεων υποστρώματος
Χειρουργικοί χειρισμοί	30-150min p.i.

την καλύτερη τοπογραφική εντόπιση της λεμφικής απορροής, απαραίτητη κρίνεται η χάραξη του περιγράμματος και των αδρών θέσεων των μερών του σώματος, με τη βοήθεια ανατομικού ραδιενεργού δείκτη (marker), από ραδιενεργό κοβάλτιο-57 ή ^{99m}Tc , ενώ μερικές φορές επιβάλλεται η κάλυψη των σημείων χορήγησης με μολύβδινο πτερύγιο, ώστε να απεικονιστούν τα λεμφικά κανάλια, ιδίως σε ΔΜ κεφαλής και τραχήλου. Επί απουσίας απεικόνισης του ΦΛ, απαιτούνται καθυστερημένες στατικές λήψεις στις 2-4h ή ακόμη και στις 18-24h (διάρκεια 15min λόγω της εξασθένησης της ραδιενέργειας του ^{99m}Tc), όταν η επέμβαση έχει προγραμματιστεί για την επόμενη μέρα. Σε ΔΜ περιοχών όπως το κάτω άκρο ή ο κορμός, η παρακολούθηση της λεμφικής ροής προς τους βουβωνικούς λεμφαδένες απαιτεί ολόσωμο σπινθηρογράφημα. Επειδή συχνά τα λεμφαγγεία διαιρούνται και στη συνέχεια οδηγούν σε διαφορετικές λεμφαδενικές δεξαμενές, συνιστάται όλες οι πληροφορίες της λεμφικής χαρτογράφησης εκ του ΛΣΓ να καταγράφονται, και δη η θέση του ΦΛ να σημειώνεται στο δέρμα του εξεταζόμενου από τον πυρηνικό ιατρό. Επίσης, η τοποθέτηση του ασθενούς στο χειρουργείο πρέπει να συμπίπτει με εκείνη που χρησιμοποιήθηκε στο ΛΣΓ, αν και η χαλάρωση κατά την επέμβαση ενδεχομένως να αλλάξει λίγο τη θέση του λεμφαδένα σε σχέση με τη δερματική σηματοδότηση.

Η επιλογή των κατάλληλων ουσιών προς επισήμανση είναι κρίσιμη για την επιτυχία της μεθόδου. Ο ισχυρότερος παράγοντας που επιδρά στην κινητική και στη βιοκατανομή των κολλοειδών σωματιδίων είναι το μέγεθός τους. Σωματίδια μεγέθους λίγων nm μπορούν να διαχυθούν στα αιμοφόρα τριχοειδή, με μέγεθος εκατοντάδων nm παγιδεύονται στο μεσοκυττάριο χώρο, ενώ μεγαλύτερα σωματίδια παραμένουν στο σημείο της ενέσεως. Εάν τα κολλοειδή σωματίδια δεν είναι φιλτραρισμένα και έχουν μικτό μέγεθος, τότε προκύπτει ασαφής σπινθηρογραφική εικόνα. Διάμετρος σωματιδίων της τάξης των λίγων δεκάδων nm (50-100nm) είναι ιδανική για την εύρυθμη απορρόφηση των ενδοιστικών ενιέμενων ραδιοκολλοειδών δια του ενδοθηλίου, σε βατά λεμφικά τριχοειδή και για τη μεταφορά τους στους λεμφαδένες, η δε κολλοειδής σύστασή τους εξασφαλίζει τη φαγοκυττάρωση και κατακράτησή τους από τα μακροφάγα των λεμφαδένων, αποτρέποντας την περαιτέρω διόδο τους στη λεμφική οδό [11, 25]. Ουσίες, επισήμασμένες με ^{99m}Tc , που έχουν εισέλθει στην κλινική εφαρμογή του ΛΣΓ είναι: η ανθρώπινη λευκωματίνη-human serum albumin (HSA) με διάμετρο σωματιδίων <10nm, το θειούχο κολλοειδές του αντιμονίου- antimony trisulphide colloid (ATC) με 3-30nm, συχνότερα χρησιμοποιούμενο στην Αυστραλία, η νανοκολλοειδής λευκωματίνη-nanocolloidal albumin (CA) με διάμετρο σωματιδίων 5-80nm, συχνότερα χρησιμοποιούμενη στην Ευρώπη, το θειούχο κολλοειδές του ρηνίου- colloidal rhenium sulphide με 3-15 ή 80-100nm και το θειούχο κολλοειδές- sulphur colloid (SC) με 40-400nm, συχνότερα χρησιμοποιούμενο στις ΗΠΑ [5, 11, 25-27]. Η μεταφορά του ^{99m}Tc -SC μπορεί να είναι πολύ αργή (περίπου 3-6h για να συγκεντρωθεί στο ΦΛ) και άρα ακατάλληλη για δυναμική απεικόνιση, αν και αναφέρεται τεχνική, κατά την οποία το ραδιοκολλοειδές φιλτράρεται μέσω πόρων μεγέ-

θους 0,2mm, για την απομάκρυνση μεγαλύτερων σωματιδίων. Η ^{99m}Tc -HSA και η ^{99m}Tc -CA φαίνονται οι πιο αποδοτικές, γιατί ο ΦΛ διαγράφεται μέσα σε 20min στο 98% των ασθενών και απεικονίζεται μέχρι και 24h μετά, χωρίς να αυξάνεται ο αριθμός των «θερμών» λεμφαδένων. Η ^{99m}Tc -HSA έχει επιδείξει γρηγορότερα ποσοστά έκπλυσης από τις θέσεις έγχυσης και καλύτερη διαγραφή των λεμφικών καναλιών από κάθε άλλο σωματιδιακό παράγοντα [5].

Άλλες διαγνωστικές απεικονιστικές εξετάσεις

Η παλαιότερη ακτινολογική λεμφαγγειογραφία, μέσω έγχυσης σκιαγραφικής ουσίας σε μικρά άπω λεμφαγγεία, δεν χρησιμοποιείται λόγω της χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας αλλά και για λόγους ακτινοπροστασίας [10, 28, 29]. Στην κλινική ρουτίνα σήμερα χρησιμοποιούνται οι υπέρηχοι (ultrasound- US), η CT και η MRI, για να καταδείξουν διογκωμένους, διηθημένους λεμφαδένες, ως μη επεμβατικές και πιο ευαίσθητες μέθοδοι [30]. Η CT, σε νόσο σταδίου I και II, αποδίδει πληθώρα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, και σε ύποπτη ή γνωστή νόσο σταδίου IV δεν έχει επαρκή ευαισθησία. Η CT ενδείκνυται ιδιαίτερα για την ανεύρεση πνευμονικών μεταστάσεων και η MRI σε υποψία εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Τεχνικές της πυρηνικής ιατρικής, όπως η σπινθηρογράφηση με ραδιενεργό κιτρικό γάλλιο-67 (^{67}Ga -citrate), με τεχνητό- ^{99m}Tc methoxy isobutyl isonitrile (^{99m}Tc -MIBI) και η ανοσοσπινθηρογράφηση, αλλά και η CT επιτρέπουν επίσης την αναγνώριση διηθημένων λεμφαδένων αλλά και μεταστάσεων στα οστά ή στο ήπαρ [10, 31-33]. Οι ενδείξεις για απεικόνιση με ^{18}F -FDG-PET δεν περιλαμβάνουν τη σταδιοποίηση N και αφορούν σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την αναζήτηση απομακρυσμένων μεταστάσεων [12, 13].

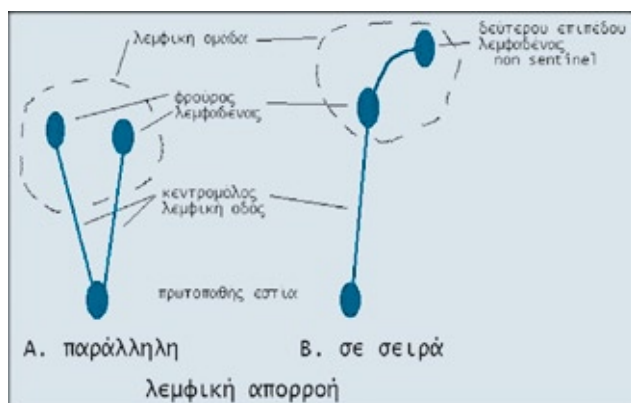
Ο φορητός μετρητής γ-ακτινοβολίας στο χειρουργικό πεδίο

Νεοτεριστική μέθοδος, που έχει εδραιωθεί κλινικά, είναι η εφαρμογή του φορητού μετρητή ανίχνευσης ακτινοβολίας-γ για την καθοδήγηση του χειρουργού στην εντόπιση, αφαίρεση και βιοψία του ΦΛ. Η μέθοδος εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τους Alex και συνεργάτες (1993) με ^{99m}Tc -SC [34]. Παρατήρησαν τα εγγενή πλεονεκτήματα της διαδικασίας, όπως την ταχύτητα, την ευχερή διενέργεια, ακόμη και από χειρουργικό προσωπικό χωρίς μεγάλη πείρα, και την ελαχιστοποίηση της επεμβατικότητας. Μια άλλη αξιολογή σχετική τεχνική είναι ο διεγχειρητικός προσδιορισμός της λεμφικής οδού και του ΦΛ (Πίν. 5, Σχήμα 1) με τη χρήση ζωτικής κυανής χρωστικής (vital blue dye- Εικ. 1), μέθοδος με την οποία πρώτοι οι Morton και συνεργάτες (1992) εντόπισαν διεγχειρητικά το ΦΛ σε 82% των ασθενών με ΔΜ [19, 35]. Όταν η τεχνική της κυανής χρωστικής συνδυάζεται διεγχειρητικά με τη χρήση φορητού γ-ανιχνευτή και εφαρμόζεται μετά από δυναμικό ΛΣΓ, τα ποσοστά εντόπισης του ΦΛ παρουσιάζουν αξιοσημείωτη αύξηση, αγγίζοντας το 100% [10, 36-38].

Χρησιμοποιώντας τις σπινθηρογραφικές εικόνες και το φορητό γ-ανιχνευτή ως οδηγό, ελαχιστοποιείται η χειρουργική ιστική καταστροφή και αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες συ-



Εικόνα 1. Ο ρόλος της χρωστικής στην εντόπιση του λεμφαδένα φρουρού.



Σχήμα 1. Σχηματικό πρότυπο της λεμφικής απορροής στην επιχώρια λεμφαδενική ομάδα.

νέπειες της ατελούς εξαίρεσης των λεμφαδένων [22]. Η εντόπιση και η θετική ΒΦΛ αποτελούν το υπόβαθρο της επιλεκτικής λεμφαδεκτομής (selective lymphadenectomy). Ο φορητός ραδιοϊσοτοπικός ανιχνευτής (probe) αποτελείται από τον προβολικό καθετήρα ανίχνευσης και το ενσωματωμένο σύστημα παρουσίασης των μετρήσεων (μονάδα ελέγχου). Είναι σχεδιασμένος για τον ακριβή εντοπισμό καρκινικών ιστών, οι οποίοι δεν είναι ορατοί ή δεν μπορούν να ψηλαφηθούν από το χειρουργό. Ο καθετήρας ή κόνδυλος ανίχνευσης συνίσταται είτε σε σπινθηρογραφικούς κρυστάλλους νατρίου-ιωδίου εμπλουτισμένους με θάλλιο [NaI(Tl)] με φωτοπολλαπλασιαστές με καλύτερη ενεργειακή διακριτική ικανότητα είτε σε άμορφους ημιαγωγούς καδμίου-τελουρίου (CdTe) με μικρότερο μέγεθος [39]. Η μονάδα ελέγχου τοποθετείται στο οπτικό πεδίο του χειρουργού και διαθέτει ψηφιακό σύστημα καταγραφής μετρήσεων, αλλά και παραγωγής ακουστικών σημάτων διαφόρων συχνοτήτων, οι οποίες είναι ανάλογες της έντασης της ακτινοβολίας. Το ακουστικό σήμα πρέπει να αυξομειωθεί και να ρυθμιστεί ανάλογα με τη μέγιστη «θερμή» περιοχή. Ήχος παράγεται, μόνο εάν η ακτινοβολία που καταγράφεται έχει ένταση μεγαλύτερη από την ακτινοβολία εκ του υποστρώματος- background (bg). Για το χειρουργό και τον ακτινοφυσικό, κριτήρια αξιολόγησης του φορητού γ-μετρητή (γ-probe), ανάμεσα στους εμπορικά διαθέσιμους, είναι η χωρική (προτείνεται γωνιακή) και η ενεργειακή διακριτική ικανότητα του συστήματος, η ευαισθησία (απαιτείται μεγάλη και στα πλαίσια της ακτινοπροστασίας), η αποτελεσματική του θωράκιση, τα εργονομικά χαρακτηριστικά (μέγεθος, ευχέρεια χρήσης) και

το μικρό κόστος [40-42]. Ο χειρουργός εύκολα εξοικειώνεται με τη λειτουργία του φορητού γ-μετρητή.

Η τεχνική

Η μέθοδος αρχίζει με την ενδοδερμική χορήγηση συνολικού όγκου 0,4-2mL ^{99m}Tc-SC σε δόση 18,5-74MBq, ανάλογα με το χρονικό διάστημα που θα μεσολαβήσει ως το χειρουργείο [11, 34, 43]. Στη συνέχεια, ο ασθενής οδηγείται στη χειρουργική αίθουσα, όπου πριν από την προετοιμασία και την εισαγωγή του στην αναισθησία, ελέγχονται διαδερμικά οι κρούσεις και η ένταση του σήματος ακτινοειδώς με κέντρο την περιοχή της πρωτοπαθούς βλάβης προς τις πιθανές περιοχές των επιχώριων λεμφαδένων και σε συνάρτηση με τα ευρήματα του τυχόν προηγηθέντος ΛΣΓ. Ο έλεγχος των κρούσεων γίνεται με τον τοποθετημένο σε αποστειρωμένο γάντι και εν συνεχεία σε αποστειρωμένη πλαστική θήκη, καθετήρα ανίχνευσης του φορητού γ-μετρητή. Έχει παρατηρηθεί ότι, ενώ η σημείωση επί του δέρματος κατά το ΛΣΓ βοηθά, δεν είναι πάντα ακριβής, όπως αναφέρθηκε. Επιπλέον, καθώς μόνο 1% της ενεθείσας δόσης του ραδιενεργού κολλοειδούς φθάνει στο λεμφαδένα, ακόμη και μια εξαιρεθείσα πρωτοπαθής βλάβη κοντά στη λεμφαδενική ομάδα, όπως σε ΔΜ κεφαλής και τραχήλου, μπορεί να εμποδίσει την τελέσφορη χρήση του γ-ανιχνευτή λόγω της ανάπτυξης συμφύσεων που εμποδίζουν τη φυσιολογική ροή της λέμφου. Έτσι πριν γίνει η τομή, ο γ-ανιχνευτής κατευθύνεται γύρω από τη δερματική σημείωση και μετακινείται αργά κατά την επιφάνεια του δέρματος και σε διάφορες γωνίες από το «θερμό» σημείο, ώστε να εντοπιστεί ακριβέστερα το σημείο μέγιστης ακτινοβολίας, με συνήθως 200-700 κρούσεις/sec, πιστοποιώντας τη θέση του ΦΛ. Η bg ενεργότητα, στην οποία αναλογεί τουλάχιστον 3 φορές μικρότερος αριθμός κρούσεων, μετράται με την τοποθέτηση του κονδύλου ή προβολού ανίχνευσης μακριά από τη θέση έγχυσης και σε γωνία 90° από το σώμα και αφαιρείται από τις μετρηθείσες κρούσεις [11]. Έτσι υπολογίζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση των καθαρών κρούσεων κάθε περιοχής. Επιπρόσθετο πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής αποτελεί ο καθορισμός της «γραμμής όρασης» («line-of-sight»), διότι παρέχει στο χειρουργό μια αίσθηση κατεύθυνσης [44]. Με τον τρόπο αυτό η διατομή δεν γίνεται στα «τυφλά», καθώς ο χειρουργός προσδιορίζει τη συντομότερη πορεία προς το ΦΛ, μεταβάλλοντας τη γωνία του άκρου του κονδύλου ανίχνευσης. Ως αποτέλεσμα, ελαχιστοποιείται η ιστική καταστροφή στον εξεταζόμενο.

Μετά την εισαγωγή του αρρώστου στην αναισθησία, γίνεται δερματική τομή 2cm κοντά στο πρωτοπαθές ΔΜ, έτσι ώστε να παρατηρηθούν τα προσαγωγά λεμφαγγεία και ο ΦΛ. Με τη βοήθεια του γ-ανιχνευτή επιβεβαιώνεται και διεγχειρητικά το «θερμότερο» σημείο, που έχει διπλάσιες ή/και περισσότερες κρούσεις (700-1500) από τις κρούσεις που μας έδωσε ο ίδιος μετρητής κατά τις επιφανειακές μετρήσεις προεγχειρητικώς. Μετά την αφαίρεση του ΦΛ, οι κρούσεις της εγχειρητικής κοίτης μειώνονται σε λιγότερο του 10% των αρχικών, ενώ η τυχόν ανίχνευση ελαφρώς υψηλότερης από το bg ενεργότητας μπορεί να αποδοθεί σε διατμημένα λεμφαγγεία. Εντούτοις, εάν μετά την αφαίρεση του ΦΛ, οι κρούσεις στους επιχώριους λεμφαδένες παραμένουν μεγαλύτερες από το 10% του εξαιρεθέντος ΦΛ, τότε υπάρχει και άλλος ή άλλοι ΦΛ που πρέπει να αφαιρεθούν. Κατά μέσο όρο ο αριθμός των ΦΛ είναι 1,3-1,6 (Σχήμα 1).

(Το β' μέρος της εργασίας θα δημοσιευτεί στο επόμενο τεύχος)

Βιβλιογραφία

1. Ell PJ, Gambhir SS. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. 3rd edn. London: Churchill Livingstone 2004.
2. Rona M. MacKie. Clinical Dermatology. 4th edn. Oxford: Oxford University Press 1997; 294-299.
3. Geller AC, Miller DR, Annas GD et al. Melanoma incidence and mortality among U.S. whites, 1969-1999. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 1719-1720.
4. Mueller DW, Bosserhoff AK. Role of miRNAs in the progression of malignant melanoma. *Br J Cancer* 2009; 101: 551-556.
5. Kuwajerwala NK, Dwivedi A, Abbarah T et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. eMedicine. Last updated 22-05-2008.
6. Palmieri G, Cossu A, Ascierio PA et al. Definition of the role of chromosome 9p21 in sporadic melanoma through genetic analysis of primary tumours and their metastases. *Br J Cancer* 2000; 83: 1707-1714.
7. Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science* 1994; 264: 436-440.
8. Robertson GP, Herbst RA, Nagane M et al. The chromosome 10 monosomy common in human melanomas results from the loss of two separate tumor suppressor loci. *Cancer Research* 1999; 59: 3596-3601.
9. Balch CM, Soong S-J, Atkins MB et al. An Evidence-Based Staging System for Cutaneous Melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 131-149.
10. Γραμματικός Φ, Καρακατσάνης Κ, Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου Α, Άρσος Γ. *Πυρηνική Ιατρική*. 1^η έκδ. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Ζήτη 2001; 182-186.
11. Keshtgar MRS, Waddington WA, Lakhani SR, Ell PJ. *The Sentinel Node in Surgical Oncology*. 1st edn. London: Springer 1999.
12. Friedman KP, Wahl RL. Clinical use of positron emission tomography in the management of cutaneous melanoma. *Semin Nucl Med* 2004; 34: 242-253.
13. Mijnhout GS, Hoekstra OS, van Tulder MW et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer* 2001; 91: 1530-1542.
14. Demierre MF, Allten S, Brown R. New treatments for melanoma. *Dermatol Nurs* 2005; 17: 287-295.
15. Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH et al. Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: results of surgical treatment in 1319 patients. *Br J Surg* 1982; 69: 108-111.
16. Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 676-680.
17. Wilke LG, McCall LM, Posther KE et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 491-500.
18. Demierre MF and Nathanson L. Chemoprevention of melanoma: An unexplored strategy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 158-165.
19. Valsamaki P. Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. *Hell J Nucl Med* 2009; 12: 87-98.
20. Williams WH, Witte CL, Witte MH et al. Radionuclide lymphangioscintigraphy in the evaluation of peripheral lymphedema. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 451-464.
21. Rees WV, Robinson DS, Holmes EC, Morton DL. Altered lymphatic drainage following lymphadenectomy. *Cancer* 1980; 45: 3045-3049.
22. Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, Hoekstra OS. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1238-1241.
23. Maza S, Valencia R, Geworski L et al. Influence of fast lymphatic drainage on metastatic spread in cutaneous malignant melanoma: a prospective feasibility study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 538-544.
24. Chakera AH, Lock-Andersen J, Hesse U et al. One-day or two-day procedure for sentinel node biopsy in melanoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 928-937.
25. Koukouraki S, Sanidas H, Karkavitsas N. Preoperative radionuclide lymphangiography and sentinel node localization of the with radionuclide techniques: Advantages and ambiguous aspects. *Hell J Nucl Med* 2004; 7: 5-13.
26. Abraham J, Wilhelm G, Mijnhout S et al. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph node detection. *Eur J Nucl Med* 1999; 26 Suppl: 36-42.
27. Class EC, Essner R, Morton D. Kinetics of three lymphoscintigraphic agents in patients with cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 1185-1190.
28. Wallace S, Jackson L, Schaffer B et al. Lymphangiograms: their diagnostic and therapeutic potential. *Radiology* 1961; 76: 179-199.
29. Hulten L, Rosencrantz M. Lymphangiography in carcinoma of the breast. *Acta Chir Scand* 1966; 132: 261-274.
30. Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA et al. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology* 1998; 207: 123-130.
31. Semoglou C, Gavriilidis K, Karanikiotis C et al. Scintimammography with ^{99m}Tc-sestamibi indicating malignant lesion. *Hell J Nucl Med* 1999; 2: 77-79.
32. Hubalewska-Dydejczyk A, Sowa-Staszczak A, Huszno B. Current application of sentinel lymph node lymphoscintigraphy to detect various cancer metastases. *Hell J Nucl Med* 2006; 9: 5-9.
33. Papantoniou V, Tsiouris S, Mainta E et al. Imaging in situ breast carcinoma (with or without an invasive component) with technetium-99m penta-valent dimercaptosuccinic acid and technetium-99m 2-methoxy isobutyl isonitrile scintimammography *Breast Cancer Res* 2005; 7: 33-45.
34. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT et al. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2: 303-308.
35. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
36. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Liem I et al. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 156-160.
37. Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S et al. Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *World J Surg* 1997; 21: 788-793.
38. Uren RF, Hofman-Giles RB, Shaw HM 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* 1993; 34: 1435-1440.

39. Barber HB, Barret HH, Hickernell TS et al. Comparison of Na(I)TI, Cd(Te) and HgI₂ surgical probes physical characterization. *Med Phys* 1991; 18: 373-381.
40. Brittan AJ. A method to evaluate intraoperative gamma probes for sentinel lymph node localization. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 76-83.
41. Tiourina T, Arends B, Huysmans D et al. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 1998; 25: 1224-1231.
42. Wydra D, Matuszewski R, Romanowicz G et al. Evaluation of surgical gamma probes for sentinel node localisation in cervical and vulvar cancer. *Nucl Med Rev* 2005; 8: 105-110.
43. Nieweg OE, Jansen L, Kroon BBR. Technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 520-524.
44. Krag D, Harlow S, Weaver D et al. Technique of sentinel node resection in melanoma and breast cancer: probe guided surgery and lymphatic mapping. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 89-93.



Review Article

Cutaneous malignant melanoma; diagnostic procedures and their evaluation in diagnosing and mapping sentinel nodes

**Pipitsa Valsamaki MD, Antonios Zanglis MD,
Sophia Gerali MD**

Abstract

Cutaneous malignant melanoma represents 4% of all the malignant neoplasms. Nevertheless, 79% of the fatal malignant skin diseases are attributed to melanoma. In melanoma patients, the most important prognostic factor is the regional lymph node invasion. The

present article describes the classical diagnostic, staging and therapeutic strategies in melanoma patients. In the realm of cutaneous melanoma, pre-operative lymphoscintigraphy and the intra-operative gamma-probe detection, removal and biopsy of the sentinel lymph node(s), comprise convenient, procedures, virtually lacking morbidity. The definition of sentinel includes the first lymph node or nodes, draining the lymph from the primary lesion, thereby attributed with the highest probability of harbouring migrating metastatic cells. A sentinel lymph node negative for malignancy accurately "predicts" the absence of melanoma cell invasion in all the rest regional and distant lymphatic basins. The method aims in the best discrimination of high-risk patients, as candidates for selective lymphadenectomy, with or without adjunctive treatment. Radionuclide-guided lymphatic mapping and surgery is based on the phagocytosis of colloidal-based radiopharmaceuticals by the macrophages encountered in functional tumour-infiltrated sentinel nodes. The nuclear methods successfully add to the staging and the potential surgical treatment of the disease.

Hell J Nucl Med 2009; 12(3): 296-303

Published on line: 14 November 2009

Keywords: Melanoma – Sentinel lymph node – Lymphoscintigraphy – Mobile γ-counter – Blue dye technique

Correspondence address:

Sophia Gerali MD, Director Nuclear Medicine Department "Pamakaristos" hospital, 43 Iakovaton str. 11144, Athens, Greece, e-mail: sofia.geralis@gmail.com

