



**Dottorato di Ricerca in Tecnologie Avanzate in Chirurgia**

**Coordinatore Prof. Vito D'Andrea**

**Dipartimento di Scienze Chirurgiche**

**Università degli Studi di Roma "La Sapienza"**

**Tesi di dottorato**

**Il linfonodo sentinella nel melanoma: correlazione tra captazione e positività**

**Relatore**

**Prof. Stefano Arcieri**

**Dottoranda**

**Dott.ssa Paola Carnì**

**Anno Accademico 2015/2016**

## **Il linfonodo sentinella nel melanoma: correlazione tra captazione e positività**

P. Carnì, S. Arcieri

### **Abstract**

L'individuazione del linfonodo sentinella nei pazienti affetti da melanoma cutaneo con un indice Breslow superiore a 0,76 mm rappresenta uno strumento prognostico fondamentale nel trattamento di questi pazienti.

In questo lavoro abbiamo voluto osservare se vi è una correlazione tra il grado di captazione del tracciante radioattivo e l'effettiva positività del linfonodo sentinella. Per fare ciò, sono stati valutati 45 pazienti con diagnosi di melanoma cutaneo.

La linfoscintigrafia nella totalità dei casi è stata effettuata il giorno stesso dell'intervento chirurgico. Durante l'operazione il LS veniva identificato, con una sonda probe che valutava la radioattività del radiocolloide iniettato, e rimosso. In circa il 31,8% dei casi il LS risultava sede di metastasi da melanoma e 68,2% esente da ripetizioni. Nei pazienti con positività del LS si era potuta osservare un conteggio cutaneo con sonda gamma probe racchiuso in un intervallo di 100-5200 cps e nei pazienti con LS negativo tra 300-3300 cps. L'individuazione del LS tramite linfoscintigrafia rappresenta una tecnica semplice, non invasiva, di facile realizzazione che permette al chirurgo di effettuare un'asportazione più sicura di quello che rappresenta il primo linfonodo, che potrebbe essere interessato da un'invasione metastatica di cellule neoplastiche.

La radioattività emessa dal tracciante radioattivo iniettato per la sua individuazione sembrerebbe non avere correlazioni con la positività all'esame istologico del LS.

### **Introduzione**

Il melanoma cutaneo è un tumore maligno che insorge dai melanociti. Si sta assistendo ad un rapido aumento dell'incidenza delle persone affette da melanoma. Si stima che, in Italia, nel 2017 siano stati circa 14.000 le nuove diagnosi di melanoma con una prevalenza nel sesso maschile e negli individui di razza caucasica.

Essendo un tumore che presenta una diffusione sia orizzontale, a localizzazione epidermica, che verticale, con capacità di metastatizzare a distanza attraverso il torrente ematico e linfatico, è bene effettuare una diagnosi precoce per impedirne la sua diffusione. Le lesioni sospette devono essere asportate con un margine di resezione non superiore ai 2 mm e inviate per effettuare l'esame istologico. L'ampliamento della cicatrice chirurgica verrà poi effettuata, ove necessario, in base allo spessore della lesione primitiva caratterizzata dall'indice di Breslow. Anche la ricerca e l'asportazione del linfonodo sentinella, il primo linfonodo tributario del drenaggio linfatico della cute interessata dal tumore, sono correlate con lo spessore di Breslow. La sua escissione andrebbe, infatti, presa in considerazione nei casi in cui il risultato dell'esame istologico primitivo presenti uno spessore di Breslow > 1 mm o comunque dallo stadio pT1b (secondo la classificazione TNM descritta dall'8° edizione dell'American Joint Committee on Cancer) in poi<sup>1</sup>. A tal proposito, nell'ottava edizione del sistema di stadiazione del AJCC l'indice mitotico (che valuta l'attività

---

<sup>1</sup> Linee Guida Melanoma dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) edizione 2017

proliferativa delle cellule neoplastiche in mm<sup>2</sup>) non viene più utilizzato per considerato come criterio di classificazione.

La tecnica del linfonodo sentinella possiede un'importanza fondamentale in termini di prognosi. Viene eseguita previa linfo-scintigrafia che ne permette la sua localizzazione. Per far questo viene iniettato un tracciante radioattivo (nel nostro caso il <sup>99m</sup>Tc-nanocolloide). Attraverso un gamma-probe utilizzato intraoperatoriamente è inoltre possibile effettuare un conteggio della radioattività emessa dal linfonodo sentinella (indicata come colpi emessi per secondo "cps").

Lo scopo del nostro studio è stato quello di osservare se vi era una correlazione tra il conteggio rilevato dalla sonda gamma e l'effettiva presenza di metastasi a livello del linfonodo sentinella. In alcuni casi, oltre alla rimozione del linfonodo sentinella si è proceduto alla rimozione di altri linfonodi, denominati parasentinella, che possedevano una elevata radioattività.

## **Materiali e Metodi**

Tutti i pazienti inclusi nel nostro studio sono stati trattati nel nostro Dipartimento di Scienze Chirurgiche del Policlinico Umberto I di Roma. Da gennaio 2016 a ottobre 2018, abbiamo selezionato un totale di 45 pazienti con diagnosi di melanoma cutaneo che necessitavano di un intervento di ampliamento della cicatrice chirurgica sede del melanoma e di contemporanea asportazione del linfonodo sentinella.

Di questi 45 pazienti 19 erano donne e 26 uomini. L'età media era di 61 anni con un range compreso tra 26 e 90 anni. Le lesioni primitive erano così localizzate: 23 a livello del tronco, 10 agli arti inferiori, 7 agli arti superiori e 5 in regione testa/collo. Gli esami istologici delle neoformazioni primitive asportate erano classificate con un Clark III e IV e avevano un indice di Breslow compreso tra 0,7 mm e 6,5 mm. In particolare: i) in 26 casi il Breslow era compreso tra 0,7 mm e 1,5 mm; ii) in 17 casi tra 1,6 mm e 4 mm; iii) in 2 casi presentavano un Breslow > a 4 mm.

In tutti i casi l'intervento chirurgico di asportazione del linfonodo sentinella era stato eseguito il giorno stesso della linfo-scintigrafia. La tecnica prevedeva la somministrazione pericicatriziale, nella sede di asportazione della lesione primitiva, di <sup>99m</sup>Tc-Nanocolloidi (attività somministrata media pari a ~25 MBq). L'indagine scintigrafica veniva quindi eseguita mediante acquisizione dinamica precoce e successive acquisizioni statiche tardive nelle proiezioni antero-posteriori e laterali. Si documentava la presenza di una via di drenaggio e della sua prima stazione linfonodale (Linfonodo Sentinella). La proiezione cutanea del Linfonodo Sentinella veniva poi demarcata sulla cute mediante penna dermatografica. Tale repere rappresenta la proiezione cutanea del Linfonodo Sentinella rispetto alle proiezioni scintigrafiche eseguite durante l'acquisizione delle immagini scintigrafiche planari.

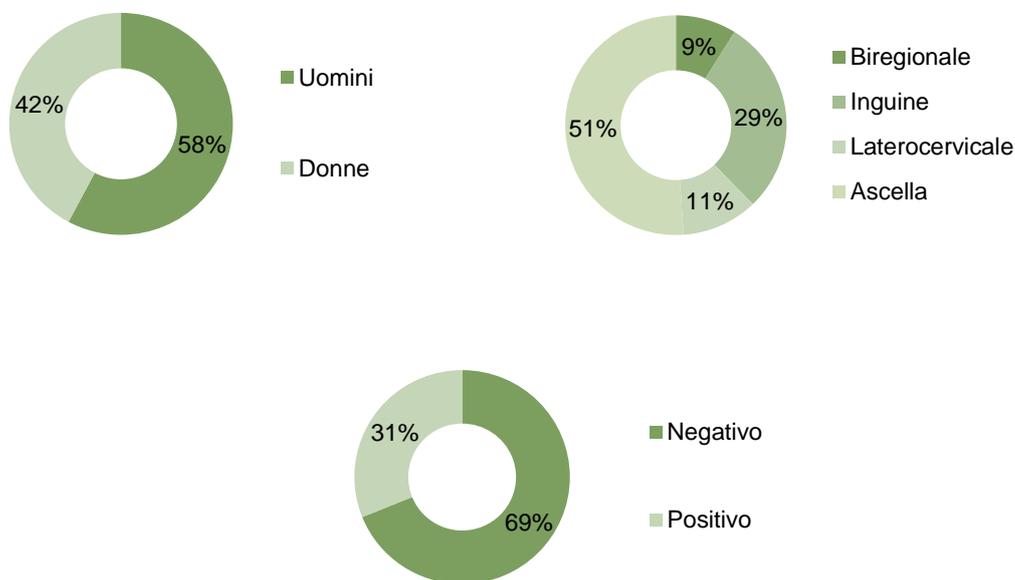
Durante l'intervento chirurgico veniva somministrato come antibiotico Ac.Clavulanico + Amoxicillina 2,2 g. Veniva eseguita anestesia subaracnoidea con Bupivacaina iperbarica allo 0,5%. Il I tempo dell'intervento chirurgico prevedeva l'allargamento della cicatrice chirurgica con margini di resezione idonei, correlati allo spessore sec. Breslow (Tabella 1.). Il II tempo prevedeva, invece, l'asportazione del linfonodo sentinella. Sulla cute ancora integra veniva posizionata la sonda-gamma in grado di convertire la radioattività registrata in un segnale analogico e acustico che si modifica in base all'attività rilevata, per effettuare un primo conteggio della radioattività emessa. Si effettuava un'incisione al livello del repere scintigrafico, si procedeva ad un'ulteriore rilevazione della captazione con la sonda-gamma e quindi si rimuoveva il Linfonodo che emetteva la captazione maggiore. Si valutava la radioattività di fondo per escludere la presenza di altri

linfonodi con captazione elevata che se presenti venivano rimossi contestualmente (denominati Linfonodi Parasinella). Si effettuava un'accurata emostasi e, nei casi che ne necessitavano, posizionato un tubo di drenaggio tipo Redon posto in aspirazione che veniva rimosso in III giornata postoperatoria. Si effettuava una chiusura per strati e la cute in nylon 2.0.

**Tabella 1. Stadiazione del melanoma secondo AJCC (8° edizione)**

Categoria T	Spessore sec. Breslow	Ulcerazioni
Tis (melanoma in situ)	Non applicabile	Non applicabile
T1	≤ 1,0 mm	
T1a	<0,8 mm	Senza ulcerazioni
T1b	<0,8 mm 0,8mm-1,0mm	Con ulcerazioni Senza ulcerazioni
T2	>1,00-2,00mm	
T2a	>1,00-2,00mm	Senza ulcerazioni
T2b	>1,00-2,00mm	Con ulcerazioni
T3	>2,0-4,0mm	
T3a	>2,0-4,0mm	Senza ulcerazioni
T3b	>2,0-4,0mm	Con ulcerazioni
T4	>4,0mm	
T4a	>4,0mm	Senza ulcerazioni
T4b	>4,0mm	Con ulcerazioni

**Grafico 1. Analisi relative alle caratteristiche generali dei pazienti in esame**



## Risultati

Nel 51,1% dei casi il linfonodo sentinella era stato individuato in sede ascellare, nel 28,9% in regione inguinale, nell'11,1% in sede laterocervicale e nell'8,9% la localizzazione risultò biregionale.

Per i melanomi degli arti inferiori la via di drenaggio corrispondeva alla regione inguinale, per quelli degli arti superiori alla regione ascellare, per le neoformazioni del distretto testa/collo alla regione laterocervicale mentre i 23 melanomi con localizzazione nel tronco 16 possedevano una via di drenaggio diretta in sede ascellare, 3 in sede inguinale e 4 presentavano una doppia via di drenaggio.

Nello specifico: in due pazienti le stazioni linfonodali individuate risultavano essere in sede ascellare destra e ascellare sinistra; in un paziente erano la sede ascellare e inguinale omolaterale; in un altro paziente erano localizzate in sede ascellare e laterocervicale monolaterale. Durante l'intervento chirurgico abbiamo sempre utilizzato una sonda gamma per la rilevazione delle radiazioni gamma emesse dal Linfonodo Sentinella dopo linfoscintigrafia. I colpi per secondo (cps) medi emessi sono stati di 1.250,36 per il gruppo A con Linfonodi Sentinella Negativi e 1.847,1 per il gruppo B con Linfonodi Sentinella Positivi. I range di captazione compreso tra 300 e 3.300 per il gruppo A e tra 100 e 5.200 per il Gruppo B. Nel 31,1% dei pazienti il Linfonodo Sentinella risultò sede di ripetizione neoplastica e si è sempre proceduto con l'effettuare una linfectomia regionale entro 30 giorni. In 13 pazienti dei 45 furono asportati due linfonodi: il primo, con captazione maggiore, nominato Linfonodo Sentinella; il secondo, con captazione minore, denominato Linfonodo Parasentinella. In due casi su 13 entrambe i linfonodi risultarono sede di ripetizione metastatica ed in altri due casi risultò sede di metastasi linfonodale solo il Linfonodo Sentinella (nei restanti 9 casi entrambe i linfonodi risultarono esenti da metastasi). Mai è risultato positivo solo il linfonodo parasentinella.

**Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti del gruppo "A" con LS negativo e del gruppo "B" con LS positivo**

	<b>GRUPPO "A" LS NEGATIVO</b>	<b>GRUPPO "B" LS POSITIVO</b>
<b>Età</b>		
<b>Media</b>	60 anni	64 anni
<b>Range</b>	25-90	26-90
<b>Genere</b>		
<b>M</b>	18	8
<b>F</b>	13	6
<b>Localizzazione del Melanoma</b>		
<b>Arti superiori</b>	5	2
<b>Arti inferiori</b>	7	3
<b>Tronco</b>	14	9
<b>Testa/Collo</b>	5	0
<b>Localizzazione LS</b>		
<b>Ascellare</b>	14	9
<b>Inguinale</b>	8	5
<b>Laterocervicale</b>	5	0
<b>Biregionale</b>	4	0
<b>Breslow</b>		
<b>0,7mm-1,5mm</b>	9	7
<b>0,6mm-4mm</b>	20	7
<b>&gt;4mm</b>	2	0
<b>Captazione (cps)</b>		
<b>Media</b>	1250,3	1847,1
<b>Range</b>	300-3300	100-5200

## Discussione e conclusioni

La tecnica del Linfonodo Sentinella fu introdotta per la prima volta da Morton nel 1990 e adattata da lui stesso al trattamento del melanoma nel 1992<sup>2</sup>. Si era visto che il melanoma rappresentava un tipo di malattia tumorale la cui diffusione metastatica linfonodale difficilmente prevedeva il salto di una stazione linfatica, per cui se la biopsia del linfonodo sentinella risultava negativa per metastasi difficilmente queste si sarebbero osservate nelle stazioni linfatiche successive. La sua importanza si rende evidente dal momento in cui la positività del linfonodo sentinella all'esame istologico determina un peggioramento, in termini di prognosi, dal 20% al 70%. La sua biopsia risulta, inoltre, importante non solo per le informazioni stadiali e prognostiche che ci offre ma diventa terapeutica in quei pazienti che, alla successiva linfadenectomia regionale di completamento, non presentano altri linfonodi sede di metastasi. E' altamente raccomandata nei pazienti che mostrano un rischio intermedio con uno spessore sec. Breslow compreso tra 1,0 mm e 4,0 mm. Nei casi di melanoma sottile, ossia quelle lesioni che presentano un Breslow compreso tra 0,5mm e 0,8 mm si devono invece valutare altre caratteristiche (come la presenza o assenza di ulcerazioni) andando ad effettuare l'asportazione del Linfonodo Sentinella quando ci si trovi almeno allo stadio T1b della classificazione corrente AJCC, 8° edizione, valida da gennaio 2018. Infine, nei melanomi spessi ossia con uno spessore > 4,0 mm bisognerebbe effettuare prima uno studio TAC e PET e, se mostreranno la presenza di metastasi, procedere direttamente alla linfadenectomia regionale senza effettuare prima la biopsia del Linfonodo Sentinella. Sarebbe utile avvalersi di uno strumento in grado di predire lo stato del Linfonodo Sentinella in modo tale da limitare l'intervento chirurgico solo a questi casi dove ci si aspetta una sua effettiva positività per metastasi. Lo spessore di Breslow ci da sicuramente un'indicazione in tal senso. La linfoscintigrafia ha, invece, un grande valore soprattutto nei casi in cui il melanoma è a livello del tronco. Qui la sua esecuzione è fondamentale in quanto la via di drenaggio non ha una direzione preferenziale potendo dirigersi in sede ascellare, inguinale, laterocervicale o presentare addirittura una doppia via verso sedi diverse.

In sede intraoperatoria, la presenza del repere dermatografico apposto dal Medico Nucleare al termine della linfoscintigrafia consente al Chirurgo Operatore la scelta dell'accesso chirurgico più appropriato per l'introduzione della sonda gamma. Infatti la posizione del repere cutaneo demarcato dal medico di Medicina Nucleare con il paziente posizionato per la linfoscintigrafia potrebbe discostarsi da quella assunta dal paziente nella posizione sul letto operatorio.

La valutazione della sede del repere dermatografico a cute integra mediante sonda gamma permette quindi una maggior accuratezza nella scelta dell'incisione cutanea per l'introduzione della sonda gamma e quindi anche un'ottimizzazione dei tempi dell'intervento chirurgico.

E' inoltre possibile che attraverso la sonda-gamma si individuino altri linfonodi con captazione significativa rispetto alla radioattività di fondo, che andrebbero asportati contestualmente al linfonodo con captazione maggiore (Linfonodo Sentinella). Nel nostro caso, infatti, in due occasioni sono stati asportati 2 linfonodi, il primo dei quali a captazione maggiore denominato Linfonodo Sentinella e il secondo a captazione minore chiamato Linfonodo Parasentinella, entrambe sede di ripetizione neoplastica da melanoma. Con l'utilizzo della sonda-gamma anche il secondo linfonodo è potuto essere individuato e, quindi, asportato. In Letteratura non sono molti gli studi fatti cercando una correlazione tra il conteggio con la sonda-gamma e lo stato del Linfonodo Sentinella. Hudak et al. con un loro lavoro del 2015 effettuato su 262 pazienti si chiedevano se vi era un collegamento

---

<sup>2</sup>D.L. Morton, D.R. Wen, J.H. Wong, J.S. Economus, L.A. Cagle, F.K. Storm, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma Arch Surg, 127 (1992), pp. 392-399

tra questi due dati<sup>3</sup>. Nel nostro studio (come nel loro) il livello di significatività osservato ci mostra un P=0,07 ciò vuol dire che il conteggio con la sonda-gamma non è in grado di predire lo stato del linfonodo sentinella. Un valore molto elevato alla captazione non indica la presenza di metastasi così come un basso valore conteggiato non la esclude. Il conteggio con la sonda-gamma ci ha permesso di individuare linfonodi, con captazione elevata rispetto al fondo ma inferiore a quella del Linfonodo Sentinella, sede di metastasi che altrimenti non sarebbero stati individuati. Per tale motivo, è raccomandata l'escissione dei linfonodi presenti nel letto chirurgico aventi un conteggio maggiore del 10% del valore registrato per il Linfonodo Sentinella. Può anche accadere che vi siano dei falsi negativi della metodica dovuti ad un sovvertimento della struttura linfonodale tale da non permettere ai macrofagi di intrappolare i nanocolloidi così che il linfonodo interessato dalla metastasi non venga visualizzato alla linfo-scintigrafia. Questo dovrebbe comportare l'assenza di captazione, del linfonodo sede di metastasi, alla linfo-scintigrafia, evento che nel nostro studio non si è mai presentato.

Oggetto di dibattito, inoltre, è se effettuare immediatamente una linfectomia regionale in pazienti con LS positivo o rimandarla al momento in cui compaiono i primi segni clinici di metastatizzazione linfonodale. Questo perché la percentuale di casi in cui, alla linfectomia regionale, i linfonodi non-sentinella risulteranno positivi è bassa (circa il 20 %). Alcuni Autori a fronte delle complicanze postoperatorie (come ad esempio il linfoedema) preferiscono rimandare la linfectomia successivamente, al comparire dei segni di metastasi. Questo anche perché si è visto che intervenire con una dissezione linfonodale completa nell'immediato non inciderebbe sull'aumento della sopravvivenza. E' pur vero che nei pazienti a cui è stata eseguita una linfectomia totale, entro il 30 giorni dalla biopsia del Linfonodo Sentinella, vi si riscontra un miglior controllo della malattia regionale. Alcuni studi hanno, infatti, mostrato come con la dissezione linfonodale completa si può ottenere oltre al controllo locale della malattia anche dei benefici per quanto riguarda la sopravvivenza. Lo scarso interessamento di linfonodi non sentinella in caso di presenza di micrometastasi del linfonodo sentinella non è sempre confermata in Letteratura. Per questo motivo, è sempre consigliabile eseguire una linfoadenectomia completa in caso di linfonodo sentinella positivo all'esame istologico<sup>4</sup>.

Concludendo, sarebbe utile possedere uno strumento in grado di darci un'indicazione più precisa sullo stato del Linfonodo Sentinella. Nel nostro studio abbiamo valutato se questo potesse essere rappresentato dal conteggio con la sonda-gamma della captazione linfonodale. In realtà si è visto che non vi è correlazione tra la radioattività emessa e la presenza di metastasi. Il Linfonodo "più caldo" non rappresenta, con certezza, quello con ripetizioni metastatiche.

**Tabella 3. Livello di significatività osservato**

	<b>Gruppo "A"</b>	<b>Gruppo "B"</b>	<b>P</b>
<b>Media della captazione</b>	<b>1250,3</b>	<b>1847,1</b>	<b>0,07</b>

<sup>3</sup> Hudak KA, Hudak KE, Dzwierzynski WW. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: is there a correlation of preoperative lymphatic mapping with sentinel lymph nodes harvested? 2015 Apr;74(4):462-6

<sup>4</sup> Mark B. Faries, M.D., John F. Thompson, M.D., Alistair J. Cochran, M.D., Robert H. Andtbacka, M.D., Nicola Mozzillo, M.D., Jonathan S. Zager, M.D., Tiina Jahkola, M.D., Ph.D., Tawnya L. Bowles, M.D., Alessandro Testori, M.D., Peter D. Beitsch, M.D., Harald J. Hoekstra, M.D., Ph.D., Marc Moncrieff, M.D. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma N Engl J Med 2017; 376:2211-2222

## Bibliografia

1. Linee Guida Melanoma dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) edizione 2017
2. D.L. Morton, D.R. Wen, J.H. Wong, J.S. Economus, L.A. Cagle, F.K. Storm, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma Arch Surg, 127 (1992), pp. 392-399
3. Hudak KA, Hudak KE, Dzwierzynski WW. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: is there a correlation of preoperative lymphatic mapping with sentinel lymph nodes harvested? 2015 Apr;74(4):462-6
4. Mark B. Faries, M.D., John F. Thompson, M.D., Alistair J. Cochran, M.D., Robert H. Andtbacka, M.D., Nicola Mozzillo, M.D., Jonathan S. Zager, M.D., Tiina Jahkola, M.D., Ph.D., Tawnya L. Bowles, M.D., Alessandro Testori, M.D., Peter D. Beitsch, M.D., Harald J. Hoekstra, M.D., Ph.D., Marc Moncrieff, M.D. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma N Engl J Med 2017; 376:2211-2222
5. Rossi CR1,2, Mocellin S3,4, Campana LG1,2, Borgognoni L5, Sestini S5, Giudice G6, Caracò C7, Cordova A8, Solari N9, Piazzalunga D10, Carcoforo P11, Quaglino P12, Caliendo V13, Ribero S12,13; Italian Melanoma Intergroup (IMI) Prediction of Non-sentinel Node Status in Patients with Melanoma and Positive Sentinel Node Biopsy: An Italian Melanoma Intergroup (IMI) Study Ann Surg Oncol. 2018 Jan;25(1):271-279
6. G. Cesare Gesuelli, A. Berbellini, E. Brianzoni, S. Fattori, M. Simonacci, M. Sigona, M. Andrea Cardarelli. Il linfonodo sentinella nel melanoma cutaneo Ann. Ital. Chir., 2000; 71: 169-176
7. Christy Y. Chai, MD1, Jonathan S. Zager, MD2,3, Margaret M. Szabunio, MD4, Suroosh S. Marzban, MS2, Alec Chau, MD5, Robert M. Rossi, BS2, and Vernon K. Sondak, MD Preoperative Ultrasound is Not Useful for Identifying Nodal Metastasis in Melanoma Patients Undergoing Sentinel Node Biopsy: Preoperative Ultrasound in Clinically Node-Negative Melanoma Ann Surg Oncol (2012) 19:1100–1106
8. Antonio Piñero Madrona, Pascual Parrilla Paricio, Jorge Martínez Escribano, Francisco Nicolás Ruiz, Enrique Martínez Barb, Manuel Canteras Jordana, José Manuel Rodríguez González, Paloma Sánchez Pedreño, José Luis Navarro Fernández, José Frías Iniesta, Juan Bermejo López Sentinel node biopsy in melanoma using preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative handheld gamma probe. Medicina Clínica Volume 117, Issue 13, 2001, Pages 481-486
9. Rik Pijpers 1, Gerard J. Collet 2, Sybren Meijer 2, Otto S. Hoekstra 1 The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma Eur J Nucl Med (1995) 22:1238-1241
10. Wei-Jen SHIH, David A. SLOAN, Michael T. HACKETT, U Yun Ru Becky WEIZBINSKI, John J. COUPAL and Sylvia MAGOUN Lymphoscintigraphy of melanoma: Lymphatic channel activity guides localization of sentinel lymph nodes, and gamma camera

imaging/counting confirms presence of radiotracer in excised nodes *Annals of Nuclear Medicine* Vol. 15, No. 1, 1-11, 2001

11. Borki Vuc̆etic', Sunc̆ica Andreja Rogan, Antonija Balenovic', Mirko Ivkic', Mirna S̆itum, Narcis Hudorovic', and Zvonko Kusic' The role of preoperative lymphoscintigraphy in surgery planning for sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma *Wien Klin Wochenschr* (2006) 118/9–10: 286–293
12. Pham Dang N1, Cassier S, Mulliez A, Mansard S, D'Incan M, Barthélemy I. Eight Years' Experience of Sentinel Lymph Node Biopsy in Melanoma Using Lymphoscintigraphy and Gamma Probe Detection After Radiocolloid Mapping. *Dermatol Surg.* 2017 Feb;43(2):287-292
13. Georgia M. Beasley, MD1, Yinin Hu, MD2, Linda Youngwirth, MD3, Randall P. Scheri, MD3, April K. Salama, MD4, Kara Rossfeld, MD1, Syed Gardezi, MD2, Doreen M. Agnese, MD1, J. Harrison Howard, MD1, Douglas S. Tyler, MD5, Craig L. Slingluff Jr, MD2, and Alicia M. Terando, MD1 Sentinel Lymph Node Biopsy for Recurrent Melanoma: A Multicenter Study *Ann Surg Oncol* (2017) 24:2728–2733
14. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? *Ann Surg Oncol.* 2001;8:192–197
15. K.M. McMasters, S.L. Wong, M.J. Edwards, M.I. Ross, C. Chao, R.D. Noyes, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma *Surgery*, 130 (2001), pp. 151-156
16. Neal Bhutiani MD Michael E. Egger MD, MPH Arnold J. Stromberg PhD Jeffrey E. Gershenwald MD Merrick I. Ross MD Prejesh Philips MBBS Robert C. G. Martin II MD A model for predicting low probability of nonsentinel lymph node positivity in melanoma patients with a single positive sentinel lymph node. Nov 1 2018, *Journal of surgical oncology.* 118, 6, p. 922-927 6 p.
17. Erdmann M1, Sigler D2, Uslu U3, Göhl J2, Grützmann R2, Schuler G3, Schellerer V2 Risk Factors for Regional and Systemic Metastases in Patients with Sentinel Lymph Node-negative Melanoma. *Anticancer Res.* 2018 Nov;38(11):6571-6577
18. Portinari M1, Baldini G2, Guidoboni M3, Borghi A4, Panareo S5, Bonazza S1, Dionigi G6, Carcoforo P1 The long-term prognostic impact of sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: a prospective study with 10-year follow-up. *Ann Surg Treat Res.* 2018 Nov;95(5):286-296
19. Antonio Piñero Madrona Pascual Parrilla Paricio Jorge Martínez Escribano Francisco Nicolás Ruiz Enrique Martínez Barbc Manuel Canteras Jordanad José Manuel Rodríguez González Paloma Sánchez Pedreñob José Luis Navarro Fernández José Frías Iniesta Juan Bermejo López