

Il linfonodo regionale in oncologia veterinaria: sorvegliato speciale



La valutazione del linfonodo è uno step fondamentale nella stadiazione dei tumori e ha un significato prognostico per molte neoplasie. Nella stadiazione routinaria delle neoplasie di cane e gatto spesso viene indagato il linfonodo regionale, anche se tutti gli sforzi dovrebbero essere incanalati per identificare il linfonodo sentinella, dal momento che numerosi studi ne hanno validato l'importanza. Oltre all'inconfutabile ruolo diagnostico, la rimozione chirurgica (linfadenectomia) dei linfonodi sede di metastasi ha, soprattutto nell'uomo, un ruolo anche terapeutico. La stessa evidenza si sta accumulando in oncologia veterinaria.

In questa review verranno sottolineate le differenze tra linfonodo regionale e sentinella e descritti i metodi attualmente a disposizione per identificarli. Sarà infine data enfasi al ruolo diagnostico e terapeutico della linfadenectomia nei cani con mastocitoma cutaneo.



Laura Marconato
Prof. Ass., Med Vet,
DECVIM-CA (Oncology)
Bologna



Armando Foglia
Assegnista di ricerca,
Med Vet, PhD

INTRODUZIONE

La valutazione del linfonodo è uno step fondamentale nella stadiazione dei tumori e ha un significato prognostico per molte neoplasie¹. Inoltre, la rimozione chirurgica (linfadenectomia) del linfonodo ha, soprattutto nell'uomo, un ruolo anche terapeutico.

In oncologia umana, l'attuale standard terapeutico per il trattamento della patologia neoplastica prevede la biopsia dei linfonodi sentinella, ovvero dei linfonodi che, con più alta probabilità, sono interessati dal processo metastatico, in quanto rappresentano la prima stazione che drena il tumore.²⁻⁴

Lo stato dei linfonodi sentinella è un parametro fondamentale con cui gli oncologi prendono decisioni cliniche post-operatorie e definiscono la prognosi. La corretta identificazione, l'isolamento e l'analisi del linfonodo

sentinella prevedono una stretta collaborazione tra oncologo medico, chirurgo, radiologo e anatomo-patologo. L'identificazione prima, e la rimozione poi, del linfonodo sentinella si inserisce nella prospettiva di selezionare il linfonodo più a rischio di essere coinvolto dal

La valutazione del linfonodo regionale ha un ruolo diagnostico e terapeutico per molte neoplasie maligne.

processo metastatico, affinché possa essere sottoposto a indagini accurate, tra cui sezioni multiseriate, immunohistochimica e biologia molecolare.

In oncologia veterinaria le indicazioni, l'estensione e le finalità della linfadenectomia hanno subito nel tempo pro-

*Corresponding Author (laura.marconato@unibo.it)

Ricevuto: 28/09/2020 - Accettato: 17/11/2020

fonde modificazioni, in sintonia con l'evoluzione delle conoscenze sulla storia naturale della malattia neoplastica. È recente la messa a punto di nuovi protocolli e tecniche per identificare i linfonodi sentinella, tuttavia la letteratura disponibile si basa per lo più sullo stato dei linfonodi regionali.¹

Fermo restando che tutti gli sforzi devono essere incanalati per identificare il linfonodo sentinella, in assenza di tecniche di identificazione di quest'ultimo, è fondamentale quanto meno valutare il linfonodo regionale. Dallo stato del linfonodo regionale si ricavano fondamentali informazioni per la gestione ottimale del paziente. Se è vero che identificare i linfonodi sentinella può essere indaginoso, la ricerca dei linfonodi regionali richiede soltanto conoscenze anatomiche.

La mancata valutazione del linfonodo regionale potrebbe portare a conseguenze cliniche anche gravi e a scelte terapeutiche non appropriate, compromettendo in ultimo l'outcome del paziente.

Il linfonodo regionale drena l'area anatomica in cui si è sviluppato il tumore, mentre il linfonodo sentinella drena il tumore.

LINFONODO REGIONALE E LINFONODO SENTINELLA, QUALI DIFFERENZE?

Il linfonodo regionale è il linfonodo che drena l'area anatomica in cui si è sviluppato il tumore e non è necessariamente il linfonodo anatomicamente più vicino ad essa. Tuttavia, questa definizione anatomica non tiene conto della linfoangiogenesi neoplastica, infatti il linfonodo regionale è il primo ad essere coinvolto (corrispondendo quindi al linfonodo sentinella) solo se riceve direttamente la linfa dalla sede del tumore. Non sempre la via di drenaggio si dirige necessariamente per prima al linfonodo più vicino (Figura 1).

Il linfonodo sentinella, invece, è il primo linfonodo ad essere raggiunto da eventuali metastasi a partenza dai tumori maligni che diffondono (almeno inizialmente) per via linfatica, rappresentando quindi il primo reservoir di cellule metastatiche (Figura 1).⁵⁻⁷

In oncologia umana, con particolare riferimento al carcinoma della mammella, sono stati condotti numerosi studi di corrispondenza, che hanno dimostrato come l'accuratezza diagnostica della valutazione del linfonodo sentinella si aggiri attorno al 98%: se il linfonodo sentinella è negativo, anche gli altri linfonodi non sentinella sono negativi.⁸

Tale osservazione ha stravolto il modus operandi in tutto il mondo: se il linfonodo sentinella è ne-

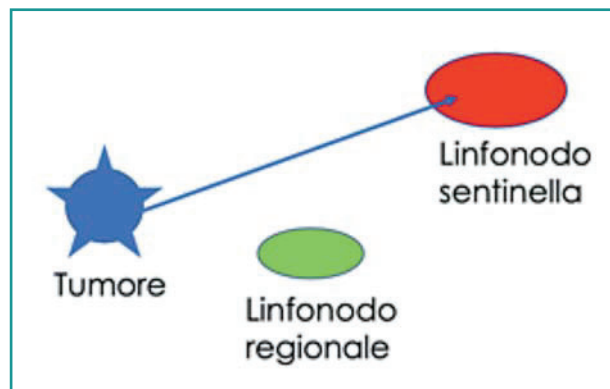


Figura 1 - Drenaggio linfatico del tumore. In blu, il tumore primitivo. In verde, il linfonodo regionale, anatomicamente più vicino al tumore, che non riceve la linfa. In rosso, il linfonodo sentinella, che drena direttamente il tumore. In alcuni casi, linfonodo regionale e linfonodo sentinella coincidono, oppure il linfonodo regionale può ricevere drenaggio linfatico dal linfonodo sentinella, ed essere quindi coinvolto dalla diffusione neoplastica secondariamente.

gativo (quindi non interessato dal processo metastatico), il rischio di riscontrare metastasi ai linfonodi regionali è molto basso, pertanto la linfoadenectomia di questi ultimi può essere evitata.^{9,10} Al contrario, se il linfonodo sentinella è metastatico, esiste un'alta probabilità di riscontrare metastasi a distanza, e la prognosi per il paziente è peggiore.¹¹ In oncologia umana è procedura di routine per tumori che presentano una diffusione sequenziale di metastatizzazione linfonodale (come, ad esempio, melanoma e carcinoma mammario) l'esame estemporaneo del linfonodo sentinella: se non metastatico, si evita la resezione estesa con asportazione radicale di tutti i linfonodi (svuotamento).⁸ Per i tumori in cui invece si ha il salto di stazione del processo di diffusione linfatica (come, ad esempio, tumori di testa e collo), l'esame estemporaneo non ha la stessa efficacia.¹² Nel cane e nel gatto tendono a diffondere per via linfatica tutti i carcinomi, mastocitomi, melanomi ed in misura nettamente inferiore i sarcomi. Tra questi ultimi, quelli che più frequentemente danno metastasi linfonodali sono i sarcomi istiocitici. Anche osteosarcoma e sarcomi dei tessuti molli, soprattutto se di grado elevato, possono metastatizzare ai linfonodi, che dovranno quindi essere sempre valutati.^{13,14}

Come già anticipato, non sempre il linfonodo sentinella corrisponde al linfonodo regionale. I tumori maligni favoriscono durante la loro crescita la linfoangiogenesi, ovvero la creazione di un network di vasi linfatici, che portano cellule metastatiche a linfonodi anche "non atesi" (non regionali). Nel cane è descritto il salto di sta-

Purtroppo il linfonodo regionale non coincide sempre con il linfonodo sentinella.

Tabella 1 - Schema dei linfonodi regionali.

Regione anatomica drenata	Linfonodi	Provenienza dei linfatici afferenti
Testa e collo	Parotidei	Strutture dorsali e laterali della testa, ossa dorsali del cranio, orbita, muscoli masticatori, regione caudodorsale del muso, ghiandola parotide
	Mandibolari	Palpebre, cute del cranio, articolazione temporo-mandibolare, lingua, faringe, pavimento della cavità orale
	Retrofaringei mediali	Lingua, faringe, cavità orale, cavità nasale, ghiandole salivari, orecchio, laringe, esofago
	Cervicali superficiali (prescapolari)	Cute della parte caudale del cranio, padiglioni auricolari, arto toracico, tiroide
	Cervicali profondi	Laringe, tiroide, trachea, esofago, prime vertebre cervicali
Arto toracico	Ascellari e ascellari accessori	Parete toracica, strutture profonde dell'arto toracico, mammelle toraciche e addominale craniale
Torace	Sternali	Coste, sterno, pleure, timo, muscoli regionali, mammelle
	Intercostali	Coste, vertebre, pleure, aorta
	Mediastinici	Muscoli di collo, torace e addome, scapola, ultime sei vertebre cervicali, vertebre toraciche, coste, trachea, esofago, tiroide, timo, mediastino, pleure, cuore, aorta
	Tracheobronchiali (destri, sinistri e medi)	Polmoni, trachea, grossi bronchi, aorta toracica, esofago
Addome e pelvi	Polmonari	Polmoni
	Lombari (sottolombari)	Vertebre lombari, surreni, porzione addominale del sistema urogenitale
	Renali	Sono inclusi nel gruppo dei linfonodi lombari
	Iliaci mediali	Visceri inclusi nel tratto addominale dorsale e pelvi, arto pelvico, sistema genitale, parte caudale del tubo digerente, parte caudale del sistema urinario
	Ipogastrici (iliaci interni)	Coscia, pelvi, visceri pelvici, coda
Visceri addominali	Sacrali	Visceri e muscolatura adiacente
	Inguinali profondi	Arto pelvico
	Epatici	Stomaco, duodeno, pancreas, fegato
	Splenici	Esofago, stomaco, pancreas, milza, fegato, omento, diaframma
	Mesenterici craniali	Digiuno, ileo, pancreas
	Colici	Ileo, cieco, colon
Arto pelvico	Gastrici	Esofago, stomaco, fegato, diaframma, mediastino, peritoneo
	Pancreatico-duodenali	Duodeno, pancreas, omento
Arto pelvico	Poplitei	Tratto di arto pelvico distale al linfonodo
	Femorali	Parte mediale di arto pelvico
	Inguinali superficiali	Parte ventrale di addome, organi genitali, mammella addominale caudale ed inguinale, arto pelvico, coda

zione del processo di diffusione linfatica per mastocitomi e melanomi.^{15,16}

COME IDENTIFICARE IL LINFONODO REGIONALE

I libri di anatomia descrivono i linfonodi che drenano specifiche regioni anatomiche (Tabella 1).¹⁷

I linfonodi periferici esplorabili devono sempre essere valutati durante l'esame fisico, registrandone dimensione, mobilità, consistenza, distribuzione delle alterazio-

ni (singolo linfonodo, linfonodi bilaterali o multipli). È noto che la dimensione dei linfonodi non correla con la presenza di metastasi: linfonodi non palpabili o normali possono infatti essere metastatici e, viceversa, linfonodi megalici possono essere soltanto reattivi a causa di una condizione di iperplasia o flogosi.^{18,19} L'esame diretto, discusso successivamente, è pertanto uno step fondamentale.

I linfonodi periferici esplorabili includono: mandibolari, zigomatici, cervicali superficiali (anche chiamati pre-

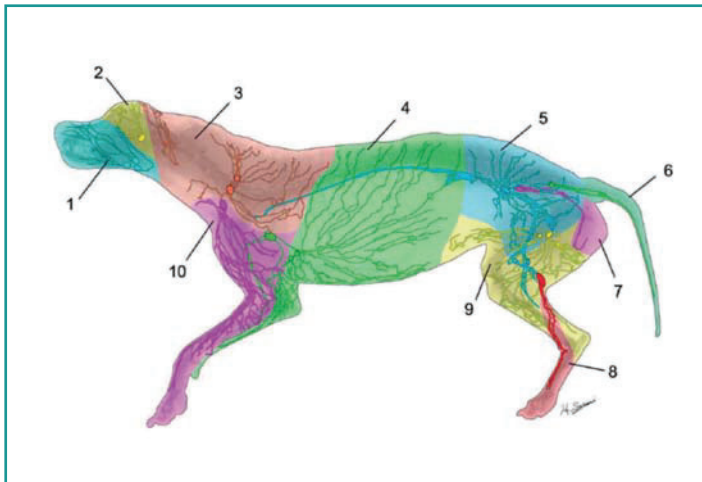


Figura 2 - Principale drenaggio linfatico in base alla regione anatomica. Nei diversi colori si apprezzano le regioni anatomiche drenate da: 1: linfonodo mandibolare; 2: linfonodo parotideo; 3: linfonodo retrofaringeo mediale; 4: linfonodo ascellare; 5: linfonodo iliaco mediale; 6: linfonodo sacrale laterale; 7: linfonodo ipogastrico; 8: linfonodo popliteo; 9: linfonodo inguinale superficiale; 10: linfonodo cervicale superficiale. Tratto da: Hiroo Suami, Shuji Yamashita, Miguel A. Soto-Miranda, David W. Chang. *Lymphatic Territories (Lymphosomes) in a Canine: An Animal Model for Investigation of Postoperative Lymphatic Alterations*. *PLoS One* 2013;8:e69222.

La sensibilità dell'imaging nel differenziare tra linfonodo normale e metastatico è bassa, pertanto è necessario ricorrere alla linfadenectomia con valutazione istopatologica.

scapolari), ascellari, inguinali, poplitei (Figura 2). Mediante l'esplorazione rettale è possibile a volte palpare i linfonodi della regione pelvica, se alterati.

I linfonodi non palpabili o non immediatamente esplorabili possono essere indagati grazie all'ausilio della diagnostica per immagini, tra cui ecografia (con o senza mezzo di contrasto), tomografia assiale computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RMI). Il coinvolgimento occulto (micrometastatico) del linfonodo rappresenta un limite per la sensibilità delle tradizionali metodiche radiologiche, pertanto la probabilità di documentare un coinvolgimento metastatico microscopico rimane molto approssimativo.

Il ruolo dell'ecografia nello studio dei linfonodi superficiali e profondi è ben definito dalla letteratura. Diversi studi hanno, infatti, descritto l'ecografia quale tecnica di imaging per caratterizzare le lesioni maligne nodali, con risultati controversi.²⁰⁻²² Alterazioni di dimensioni, forma, ecogenicità, pattern di vascolarizzazione al Doppler, presenza di necrosi, estensione extracapsulare e aspetto del grasso perinodale sono elementi da prendere in considerazione per differenziare tra linfonodi reattivi e

metastatici, anche se frequentemente esistono zone grigie che impediscono il corretto inquadramento.²³

In merito alle dimensioni, che spesso sono utilizzate per discriminare linfonodi metastatici da linfonodi normali, ci sono stati numerosi tentativi per determinare la soglia dimensionale ottimale, anche se le variazioni nei criteri applicati e nella dimensione utilizzata (diametro maggiore, lunghezza minima o massima dell'asse corto) rendono difficile trarre conclusioni definitive dalla letteratura disponibile. I criteri RECIST v.1.0 riportano misure dei linfonodi relativi all'asse corto sulle immagini assiali.²⁴ Linfonodi ≥ 15 mm sono considerati patologici come dimensioni, anche se i criteri possono variare in funzione della sede, taglia ed età del paziente. Pertanto, un linfonodo < 15 mm potrebbe comunque essere patologico e non deve essere trascurato nella stadiazione soltanto per le sue dimensioni.

In merito alla forma, un linfonodo normale è reniforme e presenta margini ben definiti e regolari. Se metastatico, la forma tende a variare a seguito dell'espansione della capsula. Di conseguenza, i linfonodi tondi sono più sospetti di quelli a morfologia ovale.

Oltre all'ecografia, recentemente è stato documentato il ruolo dell'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS: contrast-enhanced ultrasound) nell'identificare i linfonodi sentinella in cani sani ed in cani con mastocitoma cutaneo.^{25,26} Questa metodica è ancora allo stato embrionale e sono necessari studi futuri per validarne il ruolo.

L'elastasonografia è una nuova metodica ecografica che fornisce informazioni sulla durezza tessutale. La compressione del tessuto esaminato da parte della sonda produce una distorsione, che è minore nei tessuti duri e maggiore nei tessuti più morbidi. Dal momento che le lesioni tumorali hanno una durezza maggiore rispetto alle lesioni benigne, l'elastasonografia aiuta nella distinzione. In oncologia umana, tale tecnica complementare viene utilizzata per evitare biopsie nodali non necessarie. In medicina veterinaria sono stati pubblicati soltanto due studi, con risultati promettenti ma ancora molto preliminari.^{23,27}

TC, linfo-TC e RMI sono spesso utilizzate per visualizzare eventuali alterazioni dei linfonodi, soprattutto della testa, toracici e addominali, con accuratezza, specificità e sensibilità variabili.^{1,28-31}

La linfografia indiretta abbinata a radiologia o TC è probabilmente la metodica più sfruttata al momento in oncologia veterinaria per individuare i linfonodi sentinella.

La citologia rappresenta il primo esame diretto per valutare lo stato del linfonodo regionale, tuttavia non sono infrequenti i falsi negativi e i falsi positivi.

la. Tale tecnica prevede di inoculare a livello peritumorale un mezzo di contrasto lipidico o acquoso, e poi di eseguire lo studio TC o radiografico.^{30,32-34} La percentuale di identificazione dei linfonodi sentinella si aggira in tutti questi studi intorno al 90%, mentre non è possibile stabilire sulla base delle caratteristiche se sono, o meno, presenti metastasi. Pertanto lo standard prevede la linfadenectomia con il successivo esame istopatologico per il corretto inquadramento patologico.

COME INDAGARE LO STATO DEL LINFONODO REGIONALE: CITOLOGIA VERSUS ISTOLOGIA

L'esame citologico del linfonodo regionale rappresenta il primo approccio diagnostico, trattandosi di una procedura rapida, non invasiva e poco costosa.³⁵ Tuttavia, diversi studi hanno evidenziato come l'esame citologico sia poco sensibile e poco specifico nel documentare metastasi nodali, risultando soprattutto in falsi negativi, ma anche in falsi positivi.³⁵

L'esame istopatologico del linfonodo regionale è il gold standard per accertarne il coinvolgimento metastatico.

Ad esempio, una ricerca recente ha dimostrato come la citologia sia un esame poco sensibile nell'identificare metastasi nodali in caso di sarcomi, melanomi e mastocitomi, mentre la sensibilità aumenta in caso di carcinomi ed alcune neoplasie rotondocellulari.³⁶

Un altro studio ha confermato che la concordanza tra citologia e istopatologia nel documentare metastasi nodali da melanoma è bassa.³⁷

Di conseguenza, l'istopatologia resta l'esame d'elezione per identificare metastasi nodali.

Affinché il patologo possa esaminare tutta la struttura dell'organo, il linfonodo deve essere asportato in toto (linfadenectomia), avendo particolare cura nel non danneggiarne la capsula. Inoltre, se il linfonodo risulta macroscopicamente alterato, è altresì importante asportare il grasso perinodale per la valutazione istopatologica. In medicina umana il coinvolgimento di quest'ultimo si associa ad una prognosi peggiore, ed è verosimile che lo stesso valga per cane e gatto.³⁸ La biopsia incisionale del linfonodo non è pertanto indicata, perché non consente di individuare cellule neoplastiche isolate, micrometastasi e, in alcuni casi, anche macrometastasi.

In oncologia umana esistono linee guida codificate e metodiche standardizzate per quanto riguarda la processazione (trimming) del linfonodo.^{39,40} Una volta asportato, il linfonodo viene fissato in formalina e successivamente sezionato in campioni di 2 mm lungo l'asse per-

pendicolare a livello dell'ilo sino all'esaurimento di ogni blocchetto. Tali sezioni permettono di individuare le macrometastasi (> 2 mm), le micrometastasi (da 0.2 a 2 mm), ma anche le cellule tumorali isolate (< 0.2 mm), che si associano a prognosi e raccomandazione terapeutica adiuvante diverse (Figura 3).

Tutte le sezioni sono colorate con ematossilina eosina, riservandone un paio per eventuale immunohistochimica nel caso di campioni negativi per metastasi.⁴¹

RUOLO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO: L'ESEMPIO DEL MASTOCITOMA

Il mastocitoma è la neoplasia cutanea più frequente nel cane. Il comportamento biologico ed il trattamento dipendono da numerosi fattori, ma i più importanti sono stadio clinico e grado istologico.⁴² In assenza di metastasi a distanza, la chirurgia è la terapia d'elezione, e la terapia medica adiuvante è essenzialmente riservata ai mastocitomi di grado elevato e a quelli con metastasi nodali conclamate (HN3). L'esame citologico del linfonodo regionale è sempre indicato, indipendentemente dalle sue dimensioni, anche se l'interpretazione è spesso difficoltosa, dal momento che non sono stati determinati cut-off per stabilire al di sopra di quale percentuale il linfonodo è da considerarsi metastatico. In linea generale,

la presenza di aggregati di mastociti, o di mastociti scarsamente differenziati è suggestivo di metastasi.⁴³ L'esame conclusivo è istopatologico e segue attualmente i criteri dettati da Weishaar.⁴⁴

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi sul ruolo diagnostico e terapeutico dell'asportazione chirurgica del linfonodo regionale. Nel primo, 93 cani con mastocitoma cutaneo di qualunque grado istologico e linfonodo regionale non palpabile o di dimensioni normali sono stati sottoposti ad asportazione chirurgica del tumore primitivo e del linfonodo regionale.¹⁸ L'esame istopatologico di quest'ultimo ha evidenziato nel 35.5% dei casi un linfonodo non metastatico (HN0), nel 15% dei

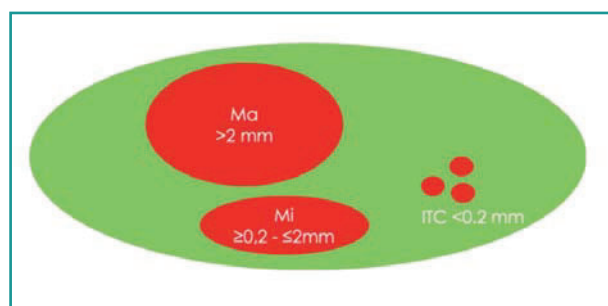


Figura 3 - Criteri dimensionali per il riconoscimento delle metastasi nel linfonodo. Cellule isolate singole (ITC) (<0,2 mm); Micrometastasi (Mi) (≥ 0,2 e ≤ 2mm); Macrometastasi (Ma) (> 2mm).

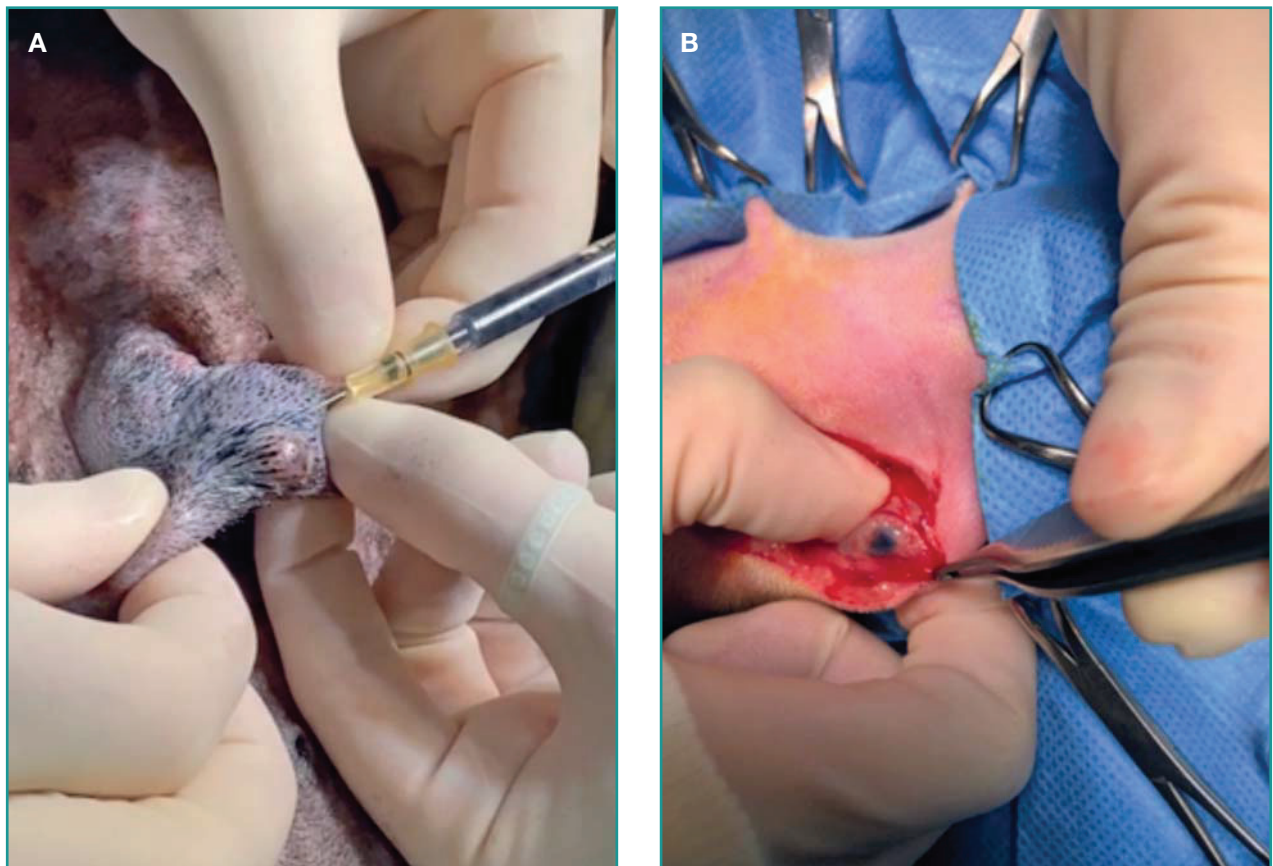


Figura 4 - A. Iniezione peritumorale intraoperatoria di blu di metilene: in questo caso, il cane aveva un mastocitoma prepuziale. Il colorante passa lungo i vasi linfatici che drenano il tumore. Dieci minuti dopo l'iniezione il chirurgo esegue un'incisione ed una dissezione lungo la traccia del colorante. B. Il primo linfonodo che diventa blu (il linfonodo sentinella) è quello che con maggiori probabilità contiene eventuali cellule metastatiche provenienti dal tumore e dirette verso quel bacino linfatico. La tecnica con blue dye richiede il sollevamento di un lembo cutaneo e la rimozione di tutti i linfonodi blu.

casi un linfonodo pre-metastatico (HN1), nel 28% dei casi un linfonodo metastatico precoce (HN2) e, sorprendentemente, nel 21.5% dei casi la metastasi conclamata (HN3). Questi risultati confermano quanto precedentemente riportato in letteratura, ovvero che la dimensione del linfonodo non correla con lo stato metastatico.

Il trimming del linfonodo è critico per documentare la presenza di cellule neoplastiche isolate, micrometastasi e, a volte, anche macrometastasi.

Il secondo studio ha invece documentato come la linfadenectomia di linfonodi metastatici migliori la prognosi.⁴⁵ Nello studio sono stati inclusi 152 cani con mastocitoma di qualunque grado istologico e con metastasi al linfonodo regionale (stadio II): 81 sono stati sottoposti, oltre alla rimozione del tumore primitivo, anche alla linfadenectomia regionale, mentre 71 sono stati sottoposti unicamente alla rimozione del mastocitoma primitivo.

Tutti i cani, indipendentemente dal gruppo, hanno ricevuto chemioterapia adiuvante. L'analisi statistica multivariata ha dimostrato come il rischio di progressione e di morte fosse significativamente maggiore nei cani non sottoposti a linfadenectomia, evidenziando il ruolo terapeutico di quest'ultima. Sorprendentemente, i cani non sottoposti a linfadenectomia, avevano un rischio significativamente maggiore di sviluppare una recidiva locale, indipendentemente dallo stato dei margini. Il fenomeno di ricollocamento (re-seeding) neoplastico è documentato in oncologia umana, ed è riconducibile al richiamo, nella sede primitiva del tumore, di cellule neoplastiche site a livello linfonodale da parte di citochine liberate durante la guarigione della ferita chirurgica.⁴⁶ Il terzo studio ha infine documentato come la linfadenectomia di linfonodi regionali HN2 sia da considerar-

Il 50% dei linfonodi regionali normali o non palpabili sono metastatici in cani con mastocitoma cutaneo.

La linfoadenectomia di linfonodi metastatici migliora il tempo a progressione, il tempo a recidiva e la sopravvivenza in cani con mastocitoma cutaneo.

si curativa per cani con mastocitoma cutaneo di basso grado, senza la necessità di dover ricorrere alla chemioterapia adiuvante.⁴⁷

Da questi lavori appare chiaro come, nel corretto approccio verso il mastocitoma cutaneo, uno dei fattori decisionali fondamentali è costituito dal determinare con sicurezza l'assenza o presenza di metastasi linfonodali, ai fini di stadiazione, di terapia e di prognosi. Se oggi non ci sono più dubbi sulla necessità di sottoporre il paziente a linfoadenectomia regionale in caso di adenopatia positiva o clinicamente sospetta, il dilemma rimane nei casi con citologia nodale negativa. La linfoadenectomia profilattica, in questi casi, migliora o peggiora la prognosi? L'opinione scientifica si divide. A favore della linfoadenectomia profilattica esiste la convinzione che cellule neoplastiche isolate, eventualmente presenti nel linfonodo,

possano nel tempo favorire la progressione neoplastica. Pertanto, la linfoadenectomia profilattica eliminerebbe un reservoir di cellule maligne. Tale fenomeno è stato descritto in pazienti umani con melanoma, ed in presenza di alcuni fattori prognostici negativi viene suggerita la linfoadenectomia profilattica.^{48,49}

Al contrario, la rimozione di linfonodi che appaiono inalterati può essere inutile e potenzialmente dannosa. La linfoadenectomia, infatti, si accompagna ad una maggiore morbilità, ad una più lunga durata dell'intervento e a costi più elevati. Inoltre, la rimozione di un organo di difesa immunologica può alterare la risposta dell'ospite al tumore, compromettendo le complesse relazioni immunologiche ospite-tumore.

Ad oggi l'approccio ai linfonodi clinicamente e patologicamente non coinvolti rimane un argomento irrisolto. Sebbene il linfonodo regionale sia diventato negli ultimi anni il sorvegliato speciale, è comunque il linfonodo sentinella a dover entrare nella routine della stadiazione del paziente oncologico (Figura 4). L'articolo di Stefanello in questo numero è un'interessante lettura.

PUNTI CHIAVE

- La linfoadenectomia ha un ruolo diagnostico indiscusso.
- La linfoadenectomia ha, per molti tumori, un ruolo terapeutico.
- Il linfonodo regionale non corrisponde sempre al sentinella.

The regional lymph node in veterinary oncology: under special surveillance

Summary

Lymph node evaluation is a key step during cancer staging, since it has prognostic significance for many malignant tumors. The routine staging of canine and feline neoplasms implies the evaluation of the regional lymph node, although all efforts should be channeled to identify the sentinel lymph node, as numerous studies have validated its importance. In addition to the irrefutable diagnostic role, the surgical removal (lymphadenectomy) of the metastatic lymph nodes also has a therapeutic role, especially in humans. The same evidence is accumulating in veterinary oncology.

This review will highlight the differences between regional and sentinel lymph nodes, and the methods currently available to identify them. Finally, emphasis will be given to the diagnostic and therapeutic role of lymphadenectomy in dogs with cutaneous mast cell tumors.

BIBLIOGRAFIA

1. Liptak JM, Boston SE. Nonselective Lymph Node Dissection and Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy. *Veterinary Clinics of North America (Small Animal Practice)* 49:793-807, 2019.
2. Dogan NU, Dogan S, Favero G, et al. The Basics of Sentinel Lymph Node Biopsy: Anatomical and Pathophysiological Considerations and Clinical Aspects. *Journal of Oncology* e-3415630, 2019.
3. Kim DH, Kim Y, Kim SW, Hwang SH. Usefulness of Sentinel Lymph Node Biopsy for Oral Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*. 2020 May 13. doi: 10.1002/lary.28728. in press.
4. Zahoor S, Haji A, Battoo A, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Clinical Review and Update. *Journal of Breast Cancer* 20: 217-227, 2017.
5. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, et al. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Research* 3:109-112, 2001.
6. Pharis DB. Cutaneous melanoma: therapeutic lymph node and elective lymph node dissections, lymphatic mapping, and sentinel lymph node biopsy. *Dermatologic Therapy* 18: 397-406, 2005.
7. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Annals of Surgery* 220: 759-767, 1994.
8. Jacobson GM, Partin JF, Salkeni MA. Optimal management of sentinel lymph node positive biopsy patients in early breast cancer. *Annals of Translational Medicine* 3:87, 2015.

9. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, *et al.* Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Annals of Surgery* 226: 271-276, 1997.
10. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, *et al.* Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349: 1864-1867, 1997.
11. Gipponi M, Bassetti C, Canavese G, *et al.* Sentinel lymph node as a new marker for therapeutic planning in breast cancer patients. *Journal of Surgical Oncology* 85: 102-111, 2004.
12. Barnes L, Johnson JT. Clinical and pathological considerations in the evaluation of major head and neck specimens resected for cancer. Part I. *Pathology Annual* 1986; 21: 173-250.
13. Beer P, Pozzi A, Rohrer Bley C, *et al.* The role of sentinel lymph node mapping in small animal veterinary medicine: A comparison with current approaches in human medicine. *Veterinary Comparative Oncology* 16:178-187, 2018.
14. Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nature Reviews: Cancer* 3:362-374, 2003.
15. Odenweller PH, Smith MM, Taney KG. Validation of Regional Lymph Node Excisional Biopsy for Staging Oral and Maxillofacial Malignant Neoplasms in 97 Dogs and 10 Cats (2006-2016). *Journal of Veterinary Dentistry* 36:97-103, 2019.
16. Ferrari R, Chiti LE, Manfredi M, *et al.* Biopsy of sentinel lymph nodes after injection of methylene blue and lymphoscintigraphic guidance in 30 dogs with mast cell tumors. *Veterinary Surgery* <https://doi.org/10.1111/vsu.13483>
17. Ellenberger W, Baum H (1926) *Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere*. Berlin: Verlag von Julius Springer.
18. Ferrari R, Marconato L, Buracco P, *et al.* The impact of extirpation of non-palpable/normal-sized regional lymph nodes on staging of canine cutaneous mast cell tumours: A multicentric retrospective study. *Veterinary Comparative Oncology* 16:505-510, 2018.
19. Langenbach A, Mac Manus PM, Hendrick MJ, *et al.* Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218:1424-1428, 2001.
20. Kinns J, Mai W. Association between malignancy and sonographic heterogeneity in canine and feline abdominal lymph nodes. *Journal of Veterinary Radiology* 48:565-569, 2007.
21. Nyman HT, Kristensen AT, Skovgaard IM, *et al.* Characterization of normal and abnormal canine superficial lymph nodes using gray-scale B-mode, color flow mapping, power, and spectral Doppler ultrasonography: a multivariate study. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 46:404-410, 2005.
22. Swarte M, Alexander K, Rannou B, *et al.* Comparison of sonographic features of benign and neoplastic deep lymph nodes in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 52:451-456, 2011.
23. Belotta AF, Gomes MC, Rocha NS, *et al.* Sonography and sonoelastography in the detection of malignancy in superficial lymph nodes of dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33:1403-1413, 2019.
24. Nguyen SM, Thamm DH, Vail DM, *et al.* Response evaluation criteria for solid tumours in dogs (v1.0): a Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) consensus document. *Veterinary Comparative Oncology* 13:176-183, 2015.
25. Favril S, Stock E, Hernot S, *et al.* Sentinel lymph node mapping by near-infrared fluorescence imaging and contrast-enhanced ultrasound in healthy dogs. *Veterinary Comparative Oncology* 17: 89-98, 2019.
26. Fournier Q, Thierry F, Longo M, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound for sentinel lymph node mapping in the routine staging of canine mast cell tumours: A feasibility study. *Veterinary Comparative Oncology* 2020 Aug 24. doi: 10.1111/vco.12647. In press.
27. Seiler GS, Griffith E. Comparisons between elastographic stiffness scores for benign versus malignant lymph nodes in dogs and cats. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 59:79-88, 2018.
28. Stahle JA, Larson MM, Rossmel JH, *et al.* Diffusion weighted magnetic resonance imaging is a feasible method for characterizing regional lymph nodes in canine patients with head and neck disease. *Veterinary Radiology Ultrasound* 60:176-183, 2019.
29. Randall EK, Jones MD, Kraft SL, *et al.* The development of an indirect computed tomography lymphography protocol for sentinel lymph node detection in head and neck cancer and comparison to other sentinel lymph node mapping techniques. *Veterinary Comparative Oncology* 2020;10.1111/vco.12585. doi:10.1111/vco.12585
30. Rossi F, Körner M, Suárez J, *et al.* Computed tomographic-lymphography as a complementary technique for lymph node staging in dogs with malignant tumors of various sites. *Veterinary Radiology Ultrasound* 59:155-162, 2018.
31. Johnson PJ, Elders R, Pey P, *et al.* Clinical and magnetic resonance imaging features of inflammatory versus neoplastic medial retropharyngeal lymph node mass lesions in dogs and cats. *Veterinary Radiology Ultrasound* 57:24-32, 2016.
32. Hlusko KC, Cole R, Tillson DM, *et al.* Sentinel lymph node detection differs when comparing lymphoscintigraphy to lymphography using water soluble iodinated contrast medium and digital radiography in dogs. *Veterinary Radiology Ultrasound* 2020 Sep 15. doi: 10.1111/vru.12908. In press.
33. Grimes JA, Secrest SA, Northrup NC, *et al.* Indirect computed tomography lymphangiography with aqueous contrast for evaluation of sentinel lymph nodes in dogs with tumors of the head. *Veterinary Radiology Ultrasound* 58: 559-564, 2017.
34. Brisson HN, Ederly EG. Use of indirect lymphography to identify sentinel lymph node in dogs: a pilot study in 30 tumours. *Veterinary Comparative Oncology* 15: 740-753, 2017.
35. Ku CK, Kass PH, Christopher MM. Cytologic-histologic concordance in the diagnosis of neoplasia in canine and feline lymph nodes: a retrospective study of 367 cases. *Veterinary Comparative Oncology* 15:1206-1217, 2017.
36. Fournier Q, Cazzini P, Bavcar S, *et al.* Investigation of the utility of lymph node fine-needle aspiration cytology for the staging of malignant solid tumors in dogs. *Veterinary Clinical Pathology* 47:489-500, 2018.
37. Grimes JA, Mestrinho LA, Berg J, *et al.* Histologic evaluation of mandibular and medial retropharyngeal lymph nodes during staging of oral malignant melanoma and squamous cell carcinoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 254:938-943, 2019.
38. Nottegar A, Veronese N, Senthil M, *et al.* Extra-nodal extension of sentinel lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in breast cancer patients: A systematic review and an exploratory meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 42: 919-25, 2016.
39. Wilkinson EJ, Hause L. Probability in lymph node sectioning. *Cancer* 33: 1269-74, 1974.
40. Cochran AJ. Surgical pathology remains pivotal in the evaluation of 'sentinel' lymph nodes. *Am J Surg Pathol*. 23: 1169-1172, 1999.
41. Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, *et al.* Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clinical Cancer Research* 8: 759-767, 2002.
42. Kiupel M, Camus M. Diagnosis and Prognosis of Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Veterinary Clinics of North America (Small Animal Practice)* 49:819-836, 2019.
43. Krick EL, Billings AP, Shofer FS, *et al.* Cytological lymph node evaluation in dogs with mast cell tumours: association with grade and survival. *Veterinary Comparative Oncology* 7:130-138, 2009
44. Weishaar KM, Thamm DH, Worley DR, *et al.* Correlation of nodal mast cells with clinical outcome in dogs with mast cell tumour and a proposed classification system for the evaluation of node metastasis. *Journal of Comparative Pathology* 151:329-338, 2014.
45. Marconato L, Polton G, Stefanello D, *et al.* Therapeutic impact of regional lymphadenectomy in canine stage II cutaneous mast cell tumours. *Veterinary Comparative Oncology* 16:580-589, 2018.
46. Karnoub AE, Weinberg RA. Chemokine networks and breast cancer metastasis. *Breast Disease* 26:75-85, 2006.
47. Marconato L, Stefanello D, Kiupel M, *et al.* Adjuvant medical therapy provides no therapeutic benefit in the treatment of dogs with low-grade mast cell tumours and early nodal metastasis undergoing surgery. *Veterinary Comparative Oncology* 18(3):409-415, 2020.
48. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, *et al.* Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1-4 mm thick melanoma for patients 60 years of age and younger. *Annals of Surgery* 224:255-66, 1996.
49. Balch CM, Soong SJ, Ross M, *et al.* Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 7:87-97, 2000.