

Valore prognostico e curativo del linfonodo sentinella nel trattamento chirurgico del cancro della mammella.



Ann. Ital. Chir., 2010; 81: 103-113

Analisi di 377 pazienti

Carlo Iannace*, Lorenzo Di Libero*, Maria Lepore**, Noè De Stefano**, Marcella Buono§, Valerio Sciascia*, Fiorenza Manetta*, Marco Giordano*, Giovanni Scetta*, Roberto Varriale*, Daniela Esposito*, Ernesto Tartaglia*, Umberto Ferbo**, Paolo Miletto§§, Francesco Caracciolo*

Azienda Ospedaliera "San Giuseppe Moscati", Avellino

* Unità Operativa di Chirurgia Generale

** Unità Operativa di Anatomia Patologica

§ Unità Operativa di Diagnostica per Immagini

§§ Unità Operativa di Medicina Nucleare

Prognostic and curative value of sentinel node in breast cancer. A 377 patients experience.

Sentinel node is defined as the first lymphnode receiving lymphatic drain from the breast.

Several studies show a very low recurrence rate to axillary and locoregional nodes in sentinel node negative patients who did not undergo axillary dissection. Our study aims to verify if complete axillary dissection could be replaced by sentinel node biopsy (SNB) in the staging and treatment of breast cancer. From January 2005 to December 2008, 377 patients (mean age 57.63) underwent SNB in the General Surgery unit of "San Giuseppe Moscati" Hospital in Avellino (Italy). All the patients underwent SNB with local anesthesia. Histologic studies were performed using GIVOM protocol (Veneto Breast cancer interdisciplinary group). Sixty five patients (17.2%) underwent a radical mastectomy with SNB and 312 (82.6%) patients underwent a quadrantectomy with SNB.

Of this last group, 178 (47.2%) underwent a superior quadrant excision with SNB, 77 (20.4%) an inferior quadrant excision with SNB and 57 (15.1%) a central quadrant excision with SNB. Ductal carcinoma represented 57.3% of the tumours detected, lobular carcinoma was diagnosed in 16.4% of the cases, intraductal microinvasive carcinoma in 10.3%, ductal carcinoma in situ in 5.8% while the other histotypes were diagnosed in 10% of the tumours. All SNB+ patients (34.5%) underwent a radical axillary dissection in general anesthesia. Sixty nine (53%) patients were diagnosed with axillary node metastasis, after axillary dissection. Micrometastasis resulted in 19.6% of the excised patients. The prevalence of axillary node metastasis was 26.4% (58/12198), while the incidence was 34.5% (130/377).

The first axillary lymphnodes level was metastasized in 65.8% patients who had undergone an axillary dissection, level I and II in 26.8% and all the levels in 7.4%.

Only one case (0.4%) of nodal metastatic recurrence has been diagnosed in patients who had undergone SNB alone, after a mean follow-up of 28.5 month

Apart from showing a very high diagnostic and staging accuracy, the high level of SN detection associated with a high predictive rate underline a lower complications rate if compared to complete nodal dissection.

KEYWORDS: Axillary dissection, Axillary lymphnodes recurrence, Sentinel node dissection.

Pervenuto in Redazione Febbraio 2010. Accettato per la pubblicazione Marzo 2010.

Correspondence to: Dr. Lorenzo Di Libero, Via Elci 23, 82034 Benevento (e.mail: dilorenzo1974@libero.it).

Introduzione

Il linfonodo sentinella è definito come il primo linfonodo che riceve il drenaggio linfatico dalla mammella; pertanto anche dal tumore primitivo ¹.

Talvolta la mammella può essere tributaria di più linfonodi, in tal caso il cavo ascellare è considerato negativo se almeno tre di questi non presentano metastasi all'esame istologico.

Introdotta negli anni '90 la biopsia del linfonodo sentinella (BLS) ha acquisito sempre maggiori consensi e validità fino a diventare oggi la procedura standard per la stadiazione chirurgica e la determinazione dello stato dei linfonodi ascellari^{2,3}.

Numerosi studi^{4,5} mostrano scarsi o nulli tassi di recidiva a livello ascellare o locoregionale dopo l'omissione della dissezione ascellare in pazienti con linfonodo sentinella negativo, per giunta, secondo una metanalisi del 1999, i tassi di sopravvivenza tra la dissezione dei linfonodi ascellari e il BLS sarebbero sovrapponibili in caso di cavo ascellare esente da metastasi⁶.

Nel 2001 il Philadelphia Consensus Conference sul Linfonodo Sentinella (LS) ha suggerito che lo svuotamento del cavo ascellare dovrebbe essere riservato solo ai pazienti con BLS positivo⁷.

Nel 57% dei casi il linfonodo sentinella è l'unico ad essere positivo; tuttavia, a parere di alcuni Autori, fautori dell'impossibilità del salto linfonodale da parte delle cellule tumorali, la positività del LS associata alla negatività di un successivo linfonodo ascellare rappresentano indici di negatività del cavo stesso^{8,9}.

Ad individuare l'alto valore predittivo del BLS sono stati molti studi basati sulla determinazione dei falsi negativi ottenuti in gruppi di pazienti sottoposti a tale metodica^{10,11}.

Dal momento che nei casi con un LS esente da metastasi il rischio di falsi negativi è estremamente basso, in tutte le più prestigiose Istituzioni del mondo il BLS ha sostituito lo svuotamento ascellare quale metodica diagnostica/stadiativa di routine, riducendo sensibilmente gli indici di morbilità correlati a quest'ultima procedura⁸⁻¹².

La dissezione dei linfonodi ascellari è associata, infatti, a complicanze post-operatorie acute e croniche che influiscono significativamente sulla qualità di vita postoperatoria¹³.

Il BLS, essendo una tecnica minimamente invasiva, ha, rispetto alla dissezione ascellare, una più bassa inciden-

za di ipomobilità della spalla, linfedema, debolezza e parestesie dell'arto superiore omolaterale, dolore¹⁴.

Quest'ultimo insieme alle parestesie sono riconducibili prevalentemente alla sezione dei nervi cutanei intercosto-brachiali spesso sacrificati durante la dissezione ascellare completa¹⁴.

Infine, il BLS se eseguito in anestesia locale riduce i rischi correlati all'anestesia generale nelle pazienti presentanti co-morbilità permettendo così al chirurgo di interagire con l'operanda durante l'intervento stesso¹⁵. Scopo del presente studio è valutare, mediante il confronto dei nostri dati con quelli della letteratura, se la biopsia del linfonodo sentinella può sostituire la dissezione completa dei linfonodi ascellari nel trattamento e stadiazione del cancro della mammella.

Materiali e metodi

Dal gennaio 2005 al dicembre 2008 presso Unità Operativa di Chirurgia Generale dell'Azienda Ospedaliera "San Giuseppe Moscati" di Avellino sono state sottoposte a BLS 377 pazienti con età media di 57,63 anni (range 28-86) (Tab. I).

Tutti gli interventi sono stati eseguiti da uno stesso operatore coadiuvato sempre dalla stessa equipe, ugualmente, lo studio del LS è stato effettuato sempre dallo stesso gruppo di anatomopatologi.

Dal momento che presso la nostra Istituzione la biopsia del LS era praticata già da qualche anno, prima di intraprendere lo studio non è stato necessario saggiare la percentuale di identificazione.

Quest'ultima, infatti, da una stima effettuata in collaborazione con l'UO di anatomopatologia, al momento di intraprendere lo studio era del 99,2%. La ricerca ed asportazione del LS sono stati eseguiti in anestesia locale per tutte le pazienti, mentre lo studio anatomopato-

TABELLA I - Caratteristiche dei 220 pazienti

Età (media - range)	57,63	28-86
Diametro (medio- range)	14,2 mm	2-30
Tipo di intervento		
Quadrantectomia + BLS	312	82,6%
Mastectomia + BLS	65	17,2%
Istologia		
Duttale infiltrante	216	57,3%
Lobulare invasivo	62	16,4%
Ca duttale microinvasivo	39	10,3%
Ca duttale in situ	22	5,8%
Altri istotipi	38	10%

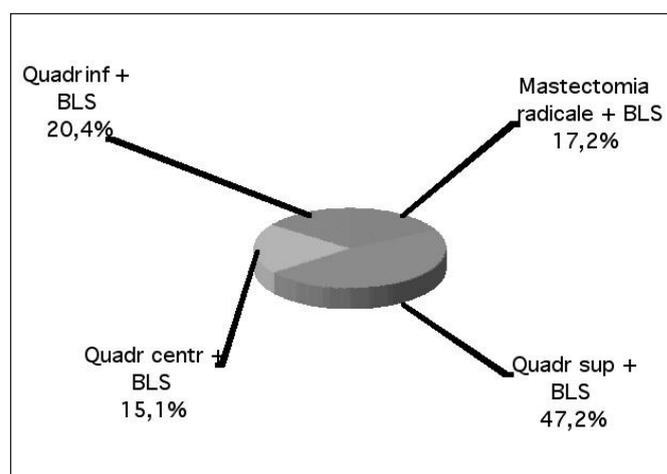


Fig. 1: Casistica personale: 377 interventi relativi al periodo compreso tra gennaio 2005 e dicembre 2008.

logico è avvenuto sempre mediante l'esame istologico definitivo.

La possibilità di eseguire il BLS nonché le quadrantectomie in anestesia locale ha consentito di comprendere nello studio anche le pazienti di età avanzata e presentanti comorbilità di carattere cardiocircolatorio e/o respiratorio.

La media delle dimensioni del tumore primitivo è risultata essere di 14,2 mm di diametro con un range da 2 a 30 mm (Tab. I).

In 12 casi (3,2%) la neoplasia si è mostrata con caratteristiche di multifocalità.

Sessantacinque pazienti (17,2%) hanno ricevuto una mastectomia radicale associata a BLS, 312 (82,6%) una quadrantectomia con BLS. In quest'ultimo gruppo, il BLS è stato accompagnato ad asportazione dei quadranti superiori in 178 (47,2%) malate, a resezione dei quadranti inferiori in 77 donne (20,4%) e a quadrantectomia centrale in 57 pazienti (15,1%) (Tab. I) (Fig. 1).

Per quanto riguarda l'istotipo delle lesioni, 216 (57,3%) sono stati i casi di carcinoma duttale infiltrante (22,2% G1; 25,4% G2; 52,4% G3), 62 (16,4%) quelli di carcinoma lobulare infiltrante, 39 (10,3%) quelli di carcinoma duttale microinvasivo, 22 (5,8%) di carcinoma duttale in situ, infine 38 (10%) sono state le pazienti con altri istotipi (Tab. I).

In base alla stadiazione TNM, delle pazienti con carcinoma duttale infiltrante il 50,46% erano T1, il 29,1% T2, il 5,55% T3 ed il 15,2% era T4

L'esclusione dallo studio è avvenuta per le pazienti presentanti le seguenti caratteristiche: 1) una pregressa chirurgia che potesse alterare le connessioni linfatiche tra mammella e cavo ascellare (quadrantectomie, mastoplastiche, pregressi interventi al cavo ascellare), 2) una pregressa radioterapia a livello ascellare o mammario, 3) una pregressa chemioterapia, 4) la presenza di metastasi ai linfonodi ascellari clinicamente o ecograficamente evidenti, 5) gravidanza ed allattamento.

La negatività clinica per metastasi ai linfonodi ascellari è stata valutata mediante l'esame obiettivo associato all'ecografia e talvolta alla RM; tuttavia il FNAC ecoguidato ha rappresentato la procedura principe per lo studio dei casi dubbi.

Il giorno precedente l'intervento chirurgico, le 377 pazienti sono state sottoposte a iniezione mammaria del radiotraceante (albumina umana nanocolloide marcata con Tc 99 alla dose di 20- 50 MBq in 0.2-0.3 cc di volume) in regione intra-subdermica per le lesioni unifocali palpabili, e in regione subareolare per le lesioni plurifocali.

Nei casi di lesioni non palpabili, la lesione è stata identificata mediante ecografia o mammografia ed il radiotraceante è stato poi iniettato in regione intra-subdermica in corrispondenza della proiezione cutanea della neoplasia.

L'inizio dell'acquisizione linfo-scintigrafica è avvenuto entro 3-5 minuti dall'iniezione. È stato così possibile

identificare il numero di linfonodi captanti nonché l'ordine di captazione in caso di linfonodi sentinella multipli. La dissezione del LS è avvenuta sotto la guida di una sonda manuale rilevatrice di raggi gamma (Neoprobe 2000, Johnson & Johnson).

Al momento dell'intervento è stato considerato primo LS quello più caldo, la numerazione degli ulteriori linfonodi sentinella accessori è poi continuata progressivamente in relazione alla riduzione del grado di emissione della radioattività stessa.

Il prelievo dei linfonodi marcati è così proseguito, per ogni paziente, fino all'ottenimento di un campo operatorio privo di foci radioattive.

In caso di metastasi e/o micro metastasi ai linfonodi sentinella sia principali che accessori, la linfadenectomia ascellare completa dei tre livelli di Berg ha rappresentato l'ulteriore tappa terapeutica.

Lo studio anatomopatologico del LNS è stato condotto seguendo il protocollo GIVOM (Gruppo Interdisciplinare Veneto di Oncologia Mammaria).

I linfonodi con diametro massimo minore o uguale a cm 0.5 sono stati inclusi in toto; i linfonodi con diametro massimo superiore a cm. 0.5 sono stati sezionati ottenendo più prelievi che sono stati posti in inclusioni diverse. Per la valutazione definitiva, da ogni inclusione in paraffina sono state ottenute sezioni consecutive dello spessore di 5 micron, eseguite a vari livelli a 40 micron di distanza uno dall'altro sino ad esaurimento del tessuto a disposizione.

Una delle sezioni ottenute a ogni livello è stata colorata con ematossilina-eosina, le rimanenti sezioni sono state utilizzate per l'analisi immunoistochimica con anticorpi anticitocheratine AE1/AE3 per la ricerca di micro metastasi e di cellule tumorali isolate.

In caso di linfadenectomia ascellare, i linfonodi sono stati esaminati con metodica standard: i linfonodi con diametro minore o uguale a 5 mm sono stati inclusi in toto, mentre quelli di maggiori dimensioni sono stati sezionati. In questo caso vengono analizzati solo 2 livelli per ogni inclusione.

Risultati

Il linfonodo sentinella è stato identificato ed asportato in tutte le 377 pazienti.

In 146 (38,7%) casi sono stati evidenziati più di un linfonodo sentinella, di questi 46 (31,7%) pazienti presentavano linfonodi metastatici (Tab. II).

In 9 (19,5%) delle 46 pazienti il linfonodo metastatico non era il primo.

Complessivamente in 130 casi (34,5%) è stata riscontrata una positività del LS, di questi il 20% mostravano solo micrometastasi.

Tutti i pazienti con BLS positivo sono stati sottoposti a svuotamento del cavo ascellare in anestesia generale.

Delle 130 pazienti con LS positivo, dopo lo svuotamento

del cavo ascellare, 60 pazienti (46%) presentavano all'esame istologico un cavo negativo per metastasi, mentre in 69 (53%) donne il cavo ascellare era positivo, di queste il 19,23% era affetto da micro metastasi (Tab. II).

Delle 69 pazienti con cavo ascellare positivo, il 65,8% presentava metastasi linfonodali solo al I° livello. Al I° e II° livello nel 26,8% tutti i livelli sono risultati coinvolti nel 7,4% delle malate (Tab. II).

Tutti i pazienti presentanti micrometastasi al LS sono stati sottoposti a linfadenectomia ascellare; per 5 (19,2%) di questi il cavo è risultato positivo, mentre per 21 (80,7%) è stato negativo.

Mediante la dissezione del cavo ascellare sono stati asportati in totale 2198 linfonodi con una media per paziente di 16,9, il numero totale di linfonodi positivi dopo svuotamento ascellare è stato di 581 con una media per paziente di 4,47.

Le metastasi linfonodali al cavo ascellare, quindi, si sono riscontrate con una prevalenza del 26,4% (581/2198) e un'incidenza del 34,5% (130/377).

Nel gruppo dei 216 pazienti affetti da carcinoma duttale infiltrante la positività del BLS e del cavo ascellare è stata direttamente proporzionale al diametro del tumore (Fig. 2).

Infatti delle 109 (50,4%) pazienti con tumore allo stadio pT1 il 36,7% presentava BLS positivo e di queste il 47,5% aveva il cavo ascellare sede di metastasi linfonodali (Fig. 2).

Per lo stesso gruppo di pazienti, allo stadio pT3 il 100% delle malate aveva il LS positivo per metastasi, e di queste il 75% era affetta da metastasi anche al cavo ascellare (Fig. 2).

La tendenza verso una maggiore diffusione della malattia ai linfonodi ascellari per i tumori più voluminosi è confermata nei pazienti con carcinoma duttale infiltrante allo stadio pT4 (Fig. 2).

In questo gruppo, infatti, tutte le 24 (72,7%) donne con biopsia del LS positiva avevano metastasi linfonodali al cavo ascellare.

Per le pazienti con carcinoma duttale infiltrante, il grading è stato l'altro fattore influenzante l'incidenza della positività del BLS.

Quest'ultima, infatti, è aumentata progressivamente all'aumentare del grading passando dal 6,25% per i tumori G1 al 43,3% per i G3.

Dallo studio dei diversi tipi istologici di tumore è apparso chiaro come la variante infiltrante sia dell'istotipo dut-

tale che lobulare influenzi positivamente la presenza di metastasi e al LS (44,4% vs 22,6% rispettivamente) e al cavo ascellare (25,9% vs 11,2% rispettivamente) (Fig. 3). Le varianti in situ o microinvasive, invece, si accompagnano a più basse percentuali di positività e del LS (0 vs 20,5% rispettivamente) e del cavo ascellare (0 vs 5,12%) rispettivamente (Fig. 3).

Nessuna paziente sottoposta a biopsia del linfonodo sentinella ha riportato complicanze a breve termine o a distanza, invece delle pazienti sottoposte a linfadenectomia del cavo ascellare l'1,5% ha mostrato la formazione postoperatoria di un ematoma risolto in media dopo 10 giorni di terapia conservativa. Nel 65% dei casi la chirurgia del cavo ascellare si è complicata con la formazione di un sieroma risolto in media dopo 12 giorni a seguito ad aspirazioni multiple e terapia antibiotica (Tab. III).

L'ipoestesia della regione petto/ascellare e del braccio si è verificata nel 64,7% e nel 42,6% dei casi rispettivamente dopo dissezione ascellare (Tab. III). Nel gruppo sottoposte a dissezione ascellare la percentuale di pazienti con parestesie al braccio, alla spalla e alla regione pettorale è stata del 42%, mentre tale esito si è manifestato solo nello 0,3% delle donne sottoposte a BLS (Tab. III). La riduzione o l'assenza della sensibilità nella regione posteriore dell'ascella è stata riscontrata in più del 45% delle malate sottoposte a dissezione ascellare ma in nessuna paziente trattata con BLS (Tab. III).

Dopo 6 mesi dall'intervento, delle donne sottoposte a dissezione del cavo ascellare, il 25,7% ha continuato ad accusare dolore al petto o a livello della regione ascellare, il 6,5% ha lamentato difficoltà nell'abduzione del braccio stesso; nessuna paziente trattata con solo BLS ha mostrato la persistenza di tali sintomi dopo un pari periodo di controllo (Tab. III).

Il follow-up medio a cui tutte le 377 pazienti sono state sottoposte è stato di 28,5 mesi (range 12-36 mesi).

TABELLA II - Risultati postoperatori

Risultati		
Positività di LS	130	34,5%
Positività del cavo ascellare	69	53%
I livello positivo		65,8%
I-II livello positivi		26,8%
I-II-III livelli positivi		7,4%

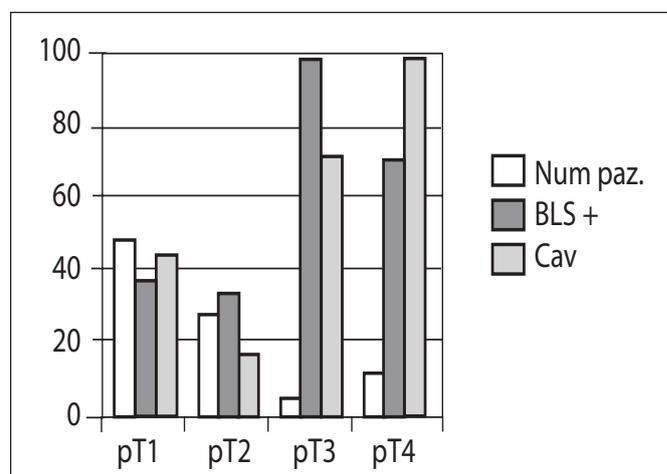


Fig. 2: Positività del BLS e cavo ascellare in rapporto al diametro del tumore in 216 pazienti con Ca duttale infiltrante.

TABELLA III - Complicanze postoperatorie

Complicanza	Dissezione	Linfonodo S
Ematoma	1,5%	0
Sieroma	65%	0
Ipoestesia petto ascella	64,7%	0
Parestesie	42%	0,3%
difficoltà abduzione braccio	6,5%	0

Durante tale periodo nel gruppo di pazienti non sottoposte a linfadenectomia del cavo ascellare si è verificato un caso (0,4%) di recidiva metastatica linfonodale.

Discussioni e conclusioni

Lo stato linfonodale rimane ancora oggi essenziale per la valutazione della prognosi di una paziente con cancro della mammella¹⁶. Sei studi prospettici randomizzati non hanno evidenziato un aumento significativo di sopravvivenza in donne sottoposte in prima istanza a dissezione linfonodale ascellare, solo una recente metanalisi ha mostrato un piccolo vantaggio in quest'ultimo gruppo di donne⁶⁻¹⁶.

Il BLS nel cancro precoce della mammella permette di identificare le pazienti con linfonodi ascellari negativi in modo da evitare loro una dissezione linfonodale non necessaria¹⁷.

Sebbene sia stato provato che la procedura è sicura e accurata, è stato comunque riportato un tasso di LS falsamente negativi pari al 3-5%¹⁰⁻¹⁸. In un lavoro eseguito su più di 5600 pazienti il linfonodo sentinella è stato identificato con successo nel 97.2% dei casi, l'accuratezza generale della metodica è stata del 97.1% ed il tasso di falsi-negativi del 9.8%¹⁹.

Tousimis e coll. in uno studio eseguito su 70 pazienti con cancro invasivo della mammella hanno registrato un'accuratezza totale del BLS del 96%, una sensibilità del 93% e un tasso di falsi-negativi dell'8%²⁰.

Similmente, Kumar e coll. riportano un tasso di identificazione del linfonodo sentinella nel 93.5% dei pazienti, con il 100% di sensibilità e un tasso di falsi-negativi del 6%²¹.

Attualmente l'impatto della biopsia del linfonodo sentinella sul controllo locale della malattia e quindi sulla sopravvivenza, è sconosciuto. Sono in corso ampi trials randomizzati per comparare la sopravvivenza libera da malattia con la sopravvivenza globale (OS) nelle donne trattate con dissezione ascellare e in quelle trattate soltanto con BLS²².

Poletti²³, ad un follow-up mediano di 38,8 mesi riporta lo 0,5% di recidive ascellari dopo biopsia del linfonodo sentinella. Questi dati sono in accordo con quelli di altri studi osservazionali riportati in letteratura secondo i quali i tassi di recidiva ascellare vanno dallo 0% all'1%^{7,8,24,25}.

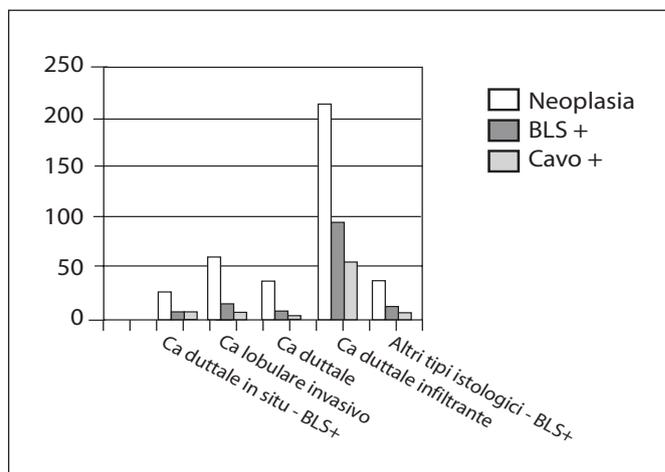


Fig. 3: Positività in BLS e cavo ascellare per tipo istologico di tumore.

Un tasso di recidiva ascellare basso in tutti questi studi supporta l'idea che il BLS senza dissezione ascellare può essere adottata con sicurezza come scelta terapeutica per le pazienti con cancro mammario iniziale e con BLS negativo²³.

Il concetto di linfonodo sentinella è basato sul principio che i linfatici drenano dal tumore primitivo in primo luogo al linfonodo sentinella e successivamente al bacino linfatico regionale. Sulla base di questo modello di drenaggio linfatico, i linfonodi sentinella supplementari sarebbero i linfonodi ascellari più probabilmente interessati da malattia metastatica²⁶. Il punto di iniezione del tracciante non sembra incidere significativamente sul tasso di identificazione del LS; infatti, gli studi eseguiti non sono riusciti a mostrare un punto di iniezione che abbia un tasso di identificazione superiore rispetto agli altri^{20,27}.

Ci sono stati numerosi tentativi di determinare quali pazienti con linfonodo sentinella positivo è improbabile che avranno un cavo ascellare positivo. Il Memorial Sloan Kettering Breast Cancer ha individuato 9 variabili che incidono sulla positività di ulteriori linfonodi ascellari in caso di positività del BLS²⁸⁻³⁰. Tuttavia, molte di queste variabili (dimensione del tumore, presenza di invasione linfovaskolare e multifocalità) possono essere difficili da identificare quando la biopsia del linfonodo sentinella viene eseguita con la metodica estemporanea⁹. In letteratura è riportato che il 5% dei pazienti con il linfonodo sentinella positivo e negativi i linfonodi sentinella accessori hanno un cavo ascellare positivo⁹. Goyal ha messo in evidenza che il 26% delle pazienti con interessamento extracapsulare del linfonodo sentinella aveva anche un cavo positivo dopo dissezione ascellare³⁰. Ciò suggerisce che l'estensione extracapsulare delle metastasi al linfonodo sentinella principale è un preannunciatore di metastasi anche ai linfonodi sentinella accessori e che le pazienti con positività di un linfonodo non sentinella dovrebbero subire la dissezione ascellare^{9,30}.

Tuttavia, in assenza di estensione metastatica extracapsulare al LS associata alla negatività dei linfonodi sentinella accessori il rischio di positività del cavo ascellare si aggira intorno al 3%⁹.

Al contrario, la negatività del linfonodo sentinella associata a positività dei linfonodi sentinella accessori, fa salire il rischio di positività del cavo ascellare fino al 29%⁹. Altri studi hanno evidenziato che anche solo un numero di metastasi maggiore di 1 nel linfonodo sentinella e/o il diametro tumorale >3cm sono dei preannunciatori significativi di positività del cavo ascellare³⁰⁻³¹.

Una pubblicazione dall'Università di Louisville afferma che la grandezza del tumore è direttamente proporzionale al rischio di positività del linfonodo sentinella; pertanto, quando la neoplasia supera i 3 cm di diametro il rischio di dissezione ascellare varia dal 5% al 29%^{9,32}. I dati del presente lavoro trovano conferma in quanto riportato fin ora; le caratteristiche macroscopiche (pT1, ecc) e microscopiche (grading, invasione linfovaskolare, ecc) della neoplasia sembrano, infatti, influenzare positivamente la presenza di metastasi e al LS e al cavo ascellare.

Nel gruppo di pazienti con carcinoma duttale infiltrante la percentuale di metastasi è stata maggiore nelle neoplasie pT3 e pT4 e con grading più alto (G3), mentre le varianti istologiche in situ e microinvasive si sono accompagnate a indici di metastatizzazione linfonodale sensibilmente più bassi.

Agli esordi della metodica del LS, la convinzione che lesioni in quadranti diversi della mammella potessero drenare verso linfonodi diversi nel cavo ascellare portava a considerare la presenza di una neoplasia multicentrica (MC) una controindicazione al BLS.

Recenti studi dimostranti che il deflusso linfatico di tutta la mammella convoglia dapprima nel plesso subareolare di Sappey e da qui si dirige alla catena linfonodale ascellare, hanno consentito l'applicazione del BLS anche per le MC^{33,34}.

Sulla base di queste premesse anatomo-fisiologiche, in caso di neoplasia MC la percentuale di identificazione descritta in letteratura si aggira intorno al 100% e la frazione positiva di linfonodi sentinella è del 22,5%³³. Il tasso di falsi negativi in questi casi non sembra correlato alla multicentricità, bensì alla dimensione del focus neoplastico maggiore^{20,35}.

L'applicazione della metodica ai casi di CDIS è sempre stata oggetto di discussione, in realtà, almeno teoricamente, non trattandosi di un carcinoma invasivo, lo studio dei linfonodi ascellari non sarebbe indicato in questi casi.

Poiché in letteratura l'incidenza di metastasi linfonodali in presenza di CDIS puro va dallo 0% al 3%, è considerato un sovratrattamento l'applicazione della biopsia del LS a tutti i casi di CDIS, ritenendola, invece, corretta in presenza di probabile o dimostrata microinvasività³³.

Una massa tumorale maggiore di 3-5 cm, microcalcificazioni estese, grading elevato e istotipo comedo sono

state individuate quali principali caratteristiche del CDIS correlantesi con una maggiore probabilità di microinvasione^{36,37}.

Sebbene ormai la dissezione dei linfonodi ascellari per il trattamento dei pazienti con tumore della mammella è una strategia accettata, rimane controverso se i pazienti con micrometastasi nel linfonodo sentinella debbano essere sottoposti a svuotamento del cavo ascellare.

Non vi sono, attualmente, dati certi in grado di suggerire l'astensione dallo svuotamento ascellare nelle pazienti con micrometastasi al LS³³.

In letteratura, la frequenza con cui, in presenza di micrometastasi al sentinella, si riscontrano metastasi in altri linfonodi ascellari oscilla tra il 5% ed il 30%^{38,39}.

Il mancato riconoscimento di micrometastasi al LS è la causa più frequente di falsa negatività all'esame estemporaneo^{39,40}.

L'applicazione dell'immunoistochimica anche ai linfonodi dello svuotamento ascellare ha permesso di raggiungere le percentuali più alte di positività del cavo ascellare in presenza di micrometastasi al LS^{33,41}.

Tale metodica, inoltre, ha consentito di individuare le dimensioni del tumore^{38,42,43}, il suo grading⁴³, il numero di linfonodi sentinella negativi^{41,44}, le dimensioni delle micrometastasi⁴⁵, la presenza di invasione linfovaskolare^{42,45} quali fattori predittivi di interessamento linfonodale nel resto dell'ascella in presenza di micro metastasi al LS^{41,42,46,47}.

Alcuni Autori^{41-42,46,47} suggeriscono di non procedere alla linfoadenectomia ascellare in presenza di fattori predittivi favorevoli, altri, invece sostengono la necessità di praticarla ugualmente^{33,39,43,44}.

Una recente revisione della letteratura ha dimostrato che il rischio di falsi negativi all'esame istologico estemporaneo, se non si effettuano indagini di immunoistochimica al congelatore, non è trascurabile, e varia dal 24% al 42%⁴⁸⁻⁴⁹.

Con l'utilizzo delle tecniche di immunoistochimica al congelatore, le percentuali di falsa negatività all'estemporaneo scendono al 5,5%, tuttavia i tempi di esecuzione di tale metodica si allungano, portandosi intorno ai 40-50 minuti⁵⁰.

La lunghezza dei tempi di esecuzione di tale metodica aggiunta ai costi elevati ne rendono improponibile l'applicazione su vasta scala³³.

Se si considera che in letteratura la falsa negatività dell'esame estemporaneo impone una linfoadenectomia differita nel 10,8% dei casi, si comprende perché da alcuni Autori, noi compresi, è considerata valida la proposta di sottoporre all'intervento in due tempi le pazienti con un rischio aumentato di micrometastasi al LS^{33,51}. L'individuazione di un significativo numero (19,23%) di linfonodi sentinella sede di micrometastasi, a nostro parere da attribuirsi alla scelta di eseguire per tutte le pazienti l'esame istologico definitivo, giustificerebbe il basso tasso (0,4%) di recidive ascellari ponendolo per giunta in linea con i valori riportati in letteratura.

In fine, la necessità di eseguire la dissezione ascellare anche nelle donne con micrometastasi al LS è stata confermata anche dalla significativa (19,2%) associazione di malate con micrometastasi nel LS e metastasi al cavo ascellare.

La tendenza sempre maggiore verso una chirurgia conservativa del cavo ascellare fin ora descritta potrebbe essere in buona parte attribuita alla sensibile differenza in termini di complicanze postoperatorie dopo BLS e dissezione ascellare.

Dai dati della letteratura, tuttavia, emerge che i più elevati indici di complicanze anche solo dopo BLS sono direttamente proporzionali al numero di linfonodi prelevati durante la biopsia del sentinella.

Secondo Crane-Okada, infatti, le complicanze a lungo termine a 59 mesi di follow-up dopo BLS e a 80 mesi dopo dissezione ascellare rimangono ben sopra lo zero; almeno il 10% delle donne continua a riportare dolore, complicazioni neuro-sensoriali, debolezza, rigidità a livello del braccio, della spalla nonché dell'ascella dopo entrambe le tecniche¹⁴.

Schulze e altri riportano che l'incidenza dell'edema all'arto superiore, a tre anni di distanza dall'intervento, è sostanzialmente simile tra il gruppo sottoposto a BLS e quello trattato con dissezione ascellare (15,8% e 16,1% rispettivamente)⁵².

In altri studi il tasso di rigonfiamento del braccio riportato nei gruppi con BLS e dissezione ascellare si aggira intorno al 3,5% e al 19,1% rispettivamente a 31 mesi⁵³ e allo 0% e 6%, rispettivamente a 36 mesi^{52,54}.

Per gli stessi Autori la percentuale di addormentamento della regione petto/ascellare e del braccio si aggira intorno al 64,7% e al 42,6%, rispettivamente, nel gruppo con dissezione ascellare e al 14,4% e 5,1%, rispettivamente nel gruppo con BLS ($P < 0.001$)¹⁴, per giunta, il decremento o l'assenza della sensibilità nella regione posteriore dell'ascella è osservata in più dell'80% dei pazienti sottoposti a dissezione ascellare¹⁴.

In letteratura, la percentuale di dolore al petto o a livello della regione ascellare ammonta al 32,2% dopo BLS e al 39,7% dopo dissezione ascellare¹⁴. Il dolore alla spalla è molto meno frequente nelle pazienti con BLS rispetto a quelli sottoposti a dissezione (9,3% vs 25%), allo stesso modo il dolore al braccio (13,6% vs 23,9%) e la difficoltà nell'abduzione del braccio stesso (3,4% vs 7,4%)¹⁴.

L'elevata percentuale di individuazione del LS da noi raggiunta, nonché la possibilità di prelevare quest'ultimo senza la necessità di eseguire l'escissione di un largo numero di linfonodi accessori, si sono tradotte nel vantaggio di stadiare accuratamente la paziente senza incorrere nelle complicanze, soprattutto funzionali, correlate alla dissezione linfonodale completa.

La conferma di quanto detto è data dalle percentuali di alterazioni della sensibilità della regione petto-ascella-dorso e della mobilità del braccio ben più alte nel gruppo di pazienti sottoposte a dissezione ascellare completa piuttosto che a BLS (45% vs 0%; 6,5% vs 0%).

Per concludere, l'analisi dei nostri dati confortata dagli studi di autori ben più accreditati suggerisce l'impossibilità di realizzare una chirurgia conservativa e miniinvasiva della mammella prescindendo dallo studio linfonodale mediante la metodica del BLS.

Tuttavia, i più alti valori di attendibilità di quest'ultima non sono facilmente raggiungibili senza la cooperazione di un gruppo multidisciplinare, nell'ambito del quale ogni specialista rappresenta il tassello indispensabile di un complesso mosaico.

Riassunto

Il linfonodo sentinella (LS) è definito come il primo linfonodo che riceve il drenaggio linfatico dalla mammella.

Numerosi studi mostrano scarsi o nulli tassi di recidiva a livello ascellare o locoregionale dopo l'omissione della dissezione ascellare in pazienti con linfonodo sentinella negativo.

Scopo del nostro lavoro è verificare se la biopsia del linfonodo sentinella (BLS) può sostituire la dissezione completa dei linfonodi ascellari nel trattamento e stadiazione del cancro della mammella.

Dal gennaio 2005 al dicembre 2008 presso UO di Chirurgia Generale dell'AORN "San Giuseppe Moscati" di Avellino sono state sottoposte a BLS 377 pazienti con età media di 57,63 anni.

La ricerca ed asportazione del LS sono state eseguite in anestesia locale per tutte le pazienti.

Lo studio anatomopatologico è avvenuto mediante l'esame istologico definitivo seguendo il protocollo GIVOM (Gruppo Interdisciplinare Veneto di Oncologia Mammaria). Sessantacinque pazienti (17,2%) sono state sottoposte a mastectomia radicale e BLS, 182 (82,7%) a quadrantectomia e BLS. In quest'ultimo gruppo, 178 (47,2%) malate sono state trattate con asportazione dei quadranti superiori associata a BLS, 77 (20,4%) mediante resezione dei quadranti inferiori e BLS, ed in fine, in 57 pazienti (15,1%) il BLS è stato associato a quadrantectomia centrale.

Il carcinoma duttale infiltrante ha rappresentato il 57,3% delle neoplasie, il carcinoma lobulare infiltrante 16,4%, il carcinoma duttale microinvasivo il 10, il carcinoma duttale in situ il 5,8%, infine gli altri istotipi hanno costituito il 10% delle neoplasie.

Tutti i pazienti con BLS positivo (34,5%) sono stati sottoposti a svuotamento del cavo ascellare in anestesia generale.

Dopo la linfadenectomia ascellare, in 69 (53%) pazienti il cavo ascellare è risultato positivo, di questi il 19,23% ha mostrato micrometastasi.

La prevalenza di metastasi linfonodali al cavo ascellare è stata del 26,4% (581/2198), mentre l'incidenza è risultata essere del 34,5% (130/377).

Il I° livello linfonodale ascellare è stato interessato da metastasi nel 65,8% delle pazienti sottoposte a dissezio-

ne ascellare, i livelli I e II nel 26,8%, tutti i livelli nel 7,4%.

Dopo un follow-up medio di 28,5 mesi, un unico caso (0,4%) di recidiva metastatica linfonodale si è verificato nel gruppo di pazienti sottoposte solo a BLS.

L'elevata percentuale di individuazione del LS associata all'alto valore predittivo riscontrati oltre a confermare l'accuratezza diagnostica e stadiativa del BLS ne mettono in evidenza la minore incidenza di complicanze rispetto alla dissezione linfonodale completa.

Bibliografia

- 1) International Union Against Cancer (UICC): *TNM classification of malignant tumours*. 6th ed. New York:Wiley-Liss, 2002.
- 2) Tafta L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, Ng PC, Edwards MS, Halliday BE, Henry CA, Sommers LM, Barman CM, Molin MR, Yurko JE, Perry RR, William R: *Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulphur colloid and isosulfan blue dye*. Ann Surg, 2001; 233:51-9.
- 3) Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, Zurrada S, Veronesi P, Intra M, Gennari R, Vento R, Luini A, Tullii M, Bassani G, Rotmensz N: *Sentinel node biopsy in breast cancer: Early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection*. Eur J Cancer, 2005; 41:231-7.
- 4) Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al.: *Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer*. JAMA, 1996; 11:1818-822.
- 5) McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al: *Sentinel node biopsy for breast cancer: A suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used*. J Clin Oncol, 2000; 18:2560-566.
- 6) Orr RK: *The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: A Bayesian meta-analysis*. Ann Surg Oncol, 1999; 6(1):109-16.
- 7) Giuliano A, Schwartz G: *Summary of the proceedings of the Philadelphia Consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast*. Semin Breast Dis, 2002; 5:2542-551.
- 8) Giuliano A, Haigh PI, Brennan MB, et al: *Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer*. J Clin Oncol, 2000; 18:2553.
- 9) Alkhatib W, Condor C, Fang F: *Solitary positive sentinel lymph node accompanied by negative sentinel lymph node(s) is predictive of a negative completion axillary lymph node dissection*. Am J Surg, 2007; 194:856-59.
- 10) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R: *A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer*. N Engl J Med, 2003; 349:546-53.
- 11) Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah T, Barr L, Chetty U, Sinnott DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ: *Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial*. J Nat Cancer Inst, 2006; 98:599-609.
- 12) Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE: *Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma*. Ann Surg, 1997; 226:271-78.
- 13) Yap KP, McCready DR, Narod S, et al: *Factors influencing arm and axillary symptoms after treatment for node negative breast carcinoma*. Cancer, 2003; 97:1369-375.
- 14) Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D, Giuliano AE: *Long-Term Morbidity of Sentinel Node Biopsy Versus Complete Axillary Dissection for Unilateral Breast Cancer*. Ann Surg Oncol, 2008; 15(7):1996-2005.
- 15) Groetelaers RPTGC, van Belo CLH, Nijhuis PHA, Schapers RFM, Gerritsen HAM: *Axillary recurrences after negative sentinel lymph node biopsy under local anaesthesia for breast cancer: A follow-up study after 5 years*. EJSO, 2009; 35:159-63.
- 16) Fortunato L, Drago S, Vitelli CE, Santoni M, Gucciardo G, Cabassi A, Farina M, La Pinta M, Remedi M, Pagano G, Silipo T, Terribile D, Stagnitto D, Grassi GB: *Il linfonodo sentinella nel cancro della mammella. Esperienza del Rome Breast Cancer Study Group*. Chir Ital, 2006; 58(6):689-96.
- 17) Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al: *Sentinel Lymph node biopsy as staging procedure in breast cancer: Update of a randomized controller study*. Lancet Oncol, 2006; 7:983-990.
- 18) Classe JM, Curtet C, Campion L et al: *Learning curve for the detection of axillary sentinel lymph node in breast cancer*. Eur J Surg Oncol, 2003; 29:426-433.
- 19) Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al: *Technical outcomes of sentinel lymph node resection and conventional axillary lymph node dissection in patients with clinically node negative breast cancer: Results from the NSABP B-32 randomized phase III trial*. Lancet, 2007; 8:881-8.
- 20) Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, Hoque LW, Tan LK, Cody HS 3rd, Borgen PI, Montgomery LL: *The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancer*. J Am Coll Surg, 2003; 197:529-35.
- 21) Kumar R, Jana S, Heiba S, et al: *Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric palpable or nonpalpable breast cancer*. J Nucl Med, 2003; 44:7-10.
- 22) Harlow SP, Krag DN: *Sentinel lymph node: why study it? Implications of the B-32 study*. Semin Surg Oncol, 2001; 20:224-29.
- 23) Poletti P, Fenaroli P, Milesi A, Paludetti A, Mangiarotti S, Virota G, Candiago E, Bettini A, Caremoli ER, Labianca R, Todini C: *Axillary recurrence in sentinel lymph node-negative breast cancer patients*. Annals of Oncology, 2008; 19:1842-846.
- 24) Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al: *Full dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast conserving surgery. Experience with 590 cases*. Ann Surg, 2005; 242(1):101-106.
- 25) Bergkvist L, de Boniface J, Jönsson PE et al: *Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer*. Ann Surg, 2008; 247:150-56.
- 26) Giuliano AE: *Mapping a pathway for axillary staging: A person-*

al perspective on the current status of sentinel lymph node dissection for breast cancer. Arch Surg, 1999; 34:195-99.

27) Tuttle TM, Colbert M: Subareolar injection of ⁹⁹Tc facilitates sentinel lymph node identification. Ann Surg Oncol, 2002; 9:77-81.

28) Memorial Sloan Kettering SLN: Normogram. Available at: www.mskcc.org/mskcc/html/15938.cfm.

29) Smidt ML, Kuster DM, Van der Wilt Jan, et al: Can the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram predict the likelihood of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients in The Netherlands? Ann Surg Oncol, 2005; 12:1066-72.

30) Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, et al: ALMANACA Trilist Group. Predictors of non-sentinel node metastasis in breast cancer patients. Eur J Cancer, 2004; 40:1731-737.

31) Sony NK, Carmalt HL, Gillett DJ, et al: Evaluation of breast cancer nomogram for prediction of non-sentinel lymph node positivity. Eur J Surg Oncol, 2005; 31:958-64.

32) Stitzenberg KB, Meyer AA, Stern SL, et al: Extracapsular extension of the sentinel lymph node metastasis: A predictor of nonsentinel node tumor burden. Ann Surg, 2003; 237:607-13.

33) Ballarin A, Franchini Z, D'Atri C, Marchi R, Tedeschi U: Lo studio del linfonodo sentinella nel cancro della mammella. Analisi di 235 casi e revisione della letteratura. Chir Ital, 2006; 58,(5):583-95.

34) Bauer TW, Spitz FR, Callans LS, Alavi A, Mick R, Weinstein SP, Bedrosian I, Fraker DL, Bauer TL, Czerniecki BJ: Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. Ann Surg Oncol, 2002; 9:169-76.

35) Fernandez K: Is sentinel lymphadenectomy accurate in multifocal and multicentric breast cancer? Ann Surg Oncol, 2002; 9:S16-S17.

36) Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen P, Heerd A, Montgomery L, Paglia m, Petrek JA, Cody HS, Van Zee KJ: Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patient with high-risk ductal carcinoma-in situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? Ann Surg Oncol, 2000; 7:636-42.

37) Zunzunegui RG, Chung MA, Oruwari J, Golding D, Marchant DJ, Cady B: Casting-type calcifications with invasion and high-grade ductal carcinoma in situ: a more aggressive disease? Arch Surg, 2003; 138:537-40.

38) Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS, Orel SG, Kenney GL, Lawton TJ, Czerniecki BJ: Sentinel lymph node with metastasis: Can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? J Clin Oncol, 1999; 17:1720-6.

39) Giard S, Baranzelli MC, Robert D, Chauvet MP, Robin YM, Cabaret V, Carpentier P, Dugrain MP, Fournier Ch: Surgical implication of sentinel node with micrometastasis disease in invasive breast cancer. Eur J Surg Oncol, 2004; 30:924-29.

40) Cserni G: A model for determining the optimum histology of sentinel lymph nodes in breast cancer. J Clin Pathol, 2004; 57:467-71.

41) Zavagno G, De Salvo GL, Bozza F, Scalco G, Marconato R, Valletta S, Racano C, Burelli P, Nitti D, Lise M: Number of metastatic sentinel nodes as predictor of axillary involvement in patients with breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 2004; 86:171-79.

42) Carcoforo P, Bergossi L, Basaglia E, Soliani G, Querzoli P, Zambrini E, Pozza E, Feggi L: Prognostic and therapeutic impact of sentinel node metastasis in patients with invasive breast cancer. Tumori, 2002; 88:S4-S5.

43) den Bakker MA, van Weezenberg A, de Kanter AY, Beverdam FH, Pritchard C, van der Kwast TH, Menke-Pluymers M: Non-sentinel lymph-node involvement in patients with breast cancer and sentinel node metastasis; too early to abandon axillary clearance. J Clin Pathol, 2002; 55:932-35.

44) Leidenius MMH, Vironen JH, Riihela MS, Krogerus LA, Toivonen TS, von Smitten KA, Heikkila PS: The prevalence of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with sentinel node micrometastases. Eur J Surg Oncol, 2005; 31:13-18.

45) Schrenk P, Konstantiniuk P, Wolf S: Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer with a micrometastatic sentinel node. Br J Surg, 2005; 92:707-13.

46) Liang WC, Sickle-Santanello BJ, Nims TA: Is a complete axillary dissection indicated for micrometastases in the sentinel lymph node? Am J Surg, 2001; 182:365-68.

47) Fournier K, Schiller A, Perry RR, Laronga C: Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completing axillary dissection. Ann Surg, 2004; 239:859-65.

48) Weiser MR, Montgomery LL, Susnick B, Tan LK, Borgen PI, Cody HS: Is routine intraoperative frozen-section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer worthwhile? Ann Surg Oncol, 2000; 7:651-5.

49) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. Lancet, 1997; 349:1864-867.

50) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, De Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D: Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. J Natl Cancer Inst, 1999; 91:368-73.

51) Chao C, Wong SL, Ackermann D, Simpson D, Carter MB, Brown CM, Edwards MM, McMasters KM: Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph node in breast cancer. Am J Surg, 2001; 182:609-15.

52) Schulze T, Mucke J, Markwardt J, et al: Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection. J Surg Oncol, 2006;93:109-19.

53) Langer I, Guller U, Berclaz G, et al: Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: A prospective Swiss multi center study on 659 patients. Ann Surg, 2007; 245:452-61.

54) Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, et al: The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. J Surg Oncol, 2005; 92:23-31.

Commento e Commentary

PROF. NICOLA PICARDI
Ordinario di Chirurgia Generale

È veramente molto interessante, specie per le pazienti, la possibilità di evitare la linfadenectomia ascellare (LAA) dopo un intervento chirurgico conservativo per un tumore mammario di piccole dimensioni, ricordando anche che nel 25% dei casi con linfonodi ascellari negativi, che rappresentano il 75% della totalità dei casi ed il 50-60% dei casi con $T < 3$ cm, si potrebbe comunque avere lo sviluppo di una malattia metastatica, e dunque solo il 20% delle pazienti potrebbe effettivamente giovare della LAA.

Su queste basi e sulle premesse della sua formulazione la strategia del NS si è conquistata un notevole interesse ed è sempre più adottata, addirittura con la tecnica della citologia intraoperatoria di contatto (D. Clarke et Al., World J Surg, 2010; 34: 55-61).

Non si può però dimenticare lo studio del follow-up di 25 anni sulla sopravvivenza globale, nell'ambito del N.S.A.B.P. – B-04 (National Surgical Adjuvant Breast & Bowel Project) di B.Fisher et Al, pubblicato nel 2002 (N.Engl.Med.J. 347:567) che evidenziava una differenza della probabilità di sopravvivenza a distanza priva di recidiva dopo mastectomia totale e irradiazione rispettivamente del 35% e del 50% secondo che i linfonodi asportati con linfadenectomia ascellare (LAA) e studiati con esame definitivo erano positivi o negativi, con sopravvivenza reale rispettivamente del 10% e del 30%.

Altrettanto significativi sono i risultati dello studio di M.Greco et Al. del 2000 (Ann Surg ; 232: 1-7), che con un follow-up di 5 anni, su 401 pazienti operate per cancro mammario rinunciando alla LAA, rilevava per i $T > 2$ un'incidenza di recidiva locale ascellare del 18,4% e lo sviluppo di una malattia metastatica nel 34,2% dei casi.

I linfonodi ascellari avrebbero dunque un significato prognostico, ma forse anche parzialmente terapeutico, quanto meno per i $T > 2$, a differenza di quelli mammari interni che non sembrano avere un significato di qualche interesse in un follow up di 30 anni condotto da U.Veronesi et Al.del 1999 (Eur J Cancer; 35(9):1320).

La strategia del NS presenta sfortunatamente l'angolo cieco dei falsi negativi, oltre ai casi della mancata localizzazione del NS, di per sé però indirizzati per lo più alla LAA se non sussistono criteri di esclusione, e deve fronteggiare il problema prognostico ancora irrisolto delle micrometastasi. Pertanto si può concordare con le considerazioni del presente studio, numericamente adeguato e metodologicamente corretto e con conclusioni ampiamente discusse sulla base di una bibliografia ricca ed aggiornata, ma non si può evitare di rimarcare il fatto che un follow-up di due anni non è certamente sufficiente per poter affermare una valutazione prognostica del tutto autorevole.

Per rinunciare dunque all'esecuzione di una LAA, che aggiunge pur sempre il 5,4 % in più di sopravvivenza in caso di NS+ per sole micrometastasi (Mocharnuk R.S. – 3rd European Breast Cancer Conference, 19-23 Marzo 2002 - Barcellona – 2003), se ci si ritiene soddisfatti soltanto da una elevata percentuale di successo, la strategia del NS può essere adottata a condizione di una metodologia estremamente corretta nella sua esecuzione. Naturalmente sembrerebbe quanto meno prudente limitare tale strategia ai tumori con $T < 2$ se non esistono altre controindicazioni.

La massima accuratezza andrebbe parallelamente utilizzata per standardizzare al meglio la tecnica della LAA, per ridurre al minimo le sia pur limitate conseguenze negative, e cioè risparmiando accuratamente nella dissezione il tessuto celluloadiposo posto cranialmente all'asse mediano longitudinale della vena ascellare, identificando e risparmiando le strutture nervose, allacciando tutte le strutture che vanno sezionate per ridurre al massimo la formazione di ematomi ed igromi, e senza fidarsi troppo dell'elettrocoagulazione. Ciò consentirebbe di prendere con maggiore libertà le decisioni più opportune nell'interesse della singola paziente.

It is really very interesting, especially for the patients, the possibility to avoid the axillary lymphadenectomy (ALA) after a conservative surgical procedure for a small breast cancer, remembering also that in 25% of cases with negative axillary nodes, that are 75% of all cases and 50-60% of tumours less than 3 cm, will anyway develop a metastatic disease, and then that only 20% of the overall patients could be advantaged of an ALA.

Thank to these considerations the strategy of Sentinel Node (SN) has conquered a relevant interest, and is ever more adopted, also by means of the intraoperative contact cytology (IC) (D. Clarke et Al., World J.Surg, 2010; 34: 55-61).

We cannot however forget the results of a follow-up of 25 years on overall disease free survival, in the N.S.A.B.P. – B-04 (National Surgical Adjuvant Breast & Bowel Project) of B.Fisher et Al, published in 2002 (N Engl Med J 347:567) in which a different probability of survival was evidenced after total mastectomy followed by radiotherapy, respectively of 35% and 50% whether the definitive histologic examination of the nodes of the ALA were negative or positive, and a real overall survival respectively of 10% and 30%.

Likewise meaningful are the results of M.Greco et Al. del 2000 (Ann.Surg.; 232: 1-7), after a follow-up of 5 years on 401 patients operated for breast cancer but without ALA, with local axillary recurrence of 18,4% and the development of a metastatic disease in 34,2% in $T > 2$.

Therefore the removal anyways of axillary nodes had a prognostic sense, but probably also a therapeutic one, at least for the $T > 2$ tumours, differently from those of internal mammary artery, which seem devoid of some prognostic and therapeutic value from a 30 years follow-up of U.Veronesi et Al.del 1999 (Eur J Cancer; 35(9):1320).

SN strategy is still unfortunately charged by the dark corner of false negative, beyond the missed localization of the SN that anyways usually indicates the ALA if without other further elements, and faces the still not completely understood prognostic problem of micrometastases. Therefore we can agree on the considerations of the present study, adequate for number of patients, correct methodology and conclusions widely discussed on the basis of rich and up-to-date references, but we cannot gloss over the fact that a two years follow-up isn't enough to define a reliable prognostic evaluation of the procedure.

To renounce therefore to the ALA, that however adds another 5,4% of survival in case of positive SN limited to micrometastases (Mocharnuk R.S. – 3rd European Breast Cancer Conference, 19-23 March 2002 - Barcellona – 2003), if we are satisfied of only a high percentage of success, the NS strategy can be adopted provided on the basis of an extremely correct methodology in the procedure. Naturally it seems at least wise to limit this strategy to breast tumours of $T < 2$ if other adverse indications are lacking.

A great care should be committed anyways to standardize at the best the surgical technique of ALA, to reduce at minimum the scarce adverse consequences of the operation, therefore avoiding carefully the dissection of cellular tissue further above the median axis of axillary vein, identifying and saving all nervous structures, fastening all structures to be severed to reduce at minimum the formation of hematomas and igromas, and without an excessive confidence to the electrocoagulator. This could offer a greater grade of liberty in taking the more appropriate operative decision in the interest of the individual patients.

