



A. PICCIOCCI, D. TERRIBILE,
G. FRANCESCHINI

Istituto di Patologia Speciale Chirurgica
Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

Introduzione

Il ruolo della linfadenectomia ascellare, cardine storico del trattamento chirurgico del cancro della mammella, è divenuto, negli ultimi anni, un importante motivo di dibattito. Gli attuali interrogativi sono il risultato, da una parte, dei progressi avvenuti in ambito terapeutico e, dall'altra, delle nuove acquisizioni biologiche e della sempre più precoce diagnosi di tumore della mammella.

Negli anni '70 la maggior parte delle pazienti si presentava con lesioni palpabili ed era trattata con mastectomia associata o meno alla radioterapia postoperatoria; in questo contesto la linfadenectomia ascellare veniva eseguita con un intento esclusivamente terapeutico allo scopo di asportare linfonodi molto spesso interessati estesamente dalla malattia.

Nel decennio successivo, l'introduzione ed il perfezionamento delle terapie sistemiche ed il loro impiego a scopo adiuvante hanno portato a definire la dissezione radicale dei linfonodi ascellari come procedura essenziale nella stadiazione del tumore, di fondamentale importanza al fine di selezionare pazienti candidate a terapie sistemiche adiuvanti.

Agli inizi degli anni '90 l'attenzione si è spostata invece sulla caratterizzazione tumorale. L'approfondimento di parametri biopatologici sul tumore primitivo, associato a correlazioni di tipo terapeutico ha contribuito in maniera determinante ad un ridimensionamento del ruolo dello status linfonodale come indicatore di terapia.

La sempre maggiore diffusione dei programmi di screening ed il conseguente incremento nella diagnosi di tumori in fase "infra-clinica" ha certamente modificato il panorama relativo allo stadio di malattia delle pazienti sottoposte ad intervento chirurgico.

Abstract

AXILLARY LYMPHOADENECTOMY

Axillary lymphadenectomy represents one of the historical hallmarks in the surgical strategy for breast cancer treatment. In recent years the role of axillary dissection is becoming matter for a renewed debate: up to date better therapeutic results together with new biologic acquisitions and progresses in early diagnosis have been influencing current indications and extension of axillary lymphadenectomy; also, cosmetic and financial considerations play a relevant role. This is the background of a large number of studies investigating the possibility of a more limited application of axillary dissection provided that oncologic results remain unchanged. In this context sentinel node biopsy is one of the most promising lines of research. It can be stated that, as far as early stages are concerned, a trend towards more conservative resection techniques that started with the first quadrantectomies two decades ago, is now involving axillary dissection too. Possibly, in the next future, an elective axillary lymphadenectomy will not be performed any more if the presence of positive nodes will not be preliminarily ascertained. Nevertheless such conservative strategy can not be recommended to date, until the technique of sentinel node biopsy will be optimized and its results confirmed by randomized trials.

Key words: Breast cancer, axillary lymphadenectomy.

Riassunto

La linfadenectomia ascellare rappresenta una delle tappe fondamentali nella strategia chirurgica del carcinoma mammario. In questi ultimi anni il ruolo della dissezione ascellare è oggetto di discussione. Infatti i buoni risultati terapeutici ottenuti insieme alle conoscenze biologiche del tumore e ai progressi nella diagnosi precoce, hanno messo in discussione le indicazioni e l'estensione alla linfadenectomia ascellare. Molti studi sono in corso per valutare la possibilità di limitare la linfadenectomia solo in caso di effettivo interessamento metastatico. In questo contesto la biopsia del linfonodo sentinella è una delle linee di ricerca più promettenti. Per quanto riguarda gli stadi più precoci della malattia, c'è la tendenza ad utilizzare tecniche resettive più conservative iniziate con la quadrantectomia venti anni fa e che ora coinvolgono la dissezione ascellare. Probabilmente nel prossimo futuro la linfadenectomia ascellare verrà eseguita solo in presenza di linfonodi metastatici preliminarmente accertati.

Strettamente correlata a questa evoluzione è stata l'osservazione sempre più frequente che le neoplasie di piccole dimensioni raramente sono associate ad interessamento linfonodale (32).

Questi argomenti, uniti inoltre a motivazioni di ordine estetico e non ultimo economico, hanno indotto ad approfondire linee di ricerca clinico-scientifiche relative ad un più limitato impiego della linfadenectomia ascellare senza compromissione dei risultati finali.

Appare opportuno quindi prendere in considerazione il processo evolutivo che ha caratterizzato la dissezione ascellare negli ultimi tempi.

Prima di analizzare nel dettaglio le problematiche concernenti sia l'estensione che la necessità di eseguire una linfadenectomia ascellare, definiamo cosa si intende, sotto il profilo tecnico-chirurgico, per quest'ultima.

Attualmente, la dissezione radicale dei linfonodi ascellari consiste nell'asportazione dei linfonodi dei tre livelli di Fisher (il livello ha come reperi i margini mediale e laterale del muscolo piccolo pettorale: livello 1° – distale al margine laterale del muscolo; livello 2° – al di sotto del muscolo; livello 3° – prossimale al margine mediale o apice dell'ascella) con conservazione del muscolo piccolo pettorale e del nervo intercostobrachiale.

La sezione del muscolo piccolo pettorale non è infatti ritenuta più necessaria per effettuare una linfadenectomia completa. Seguendo il trend conservativo che caratterizza la chirurgia della mammella, si preferisce conservare il muscolo trazionandolo verso l'esterno o sollevandolo in blocco con il gran pettorale nella fase di linfadenectomia di II° e III° livello.

La conservazione del nervo intercostobrachiale è di importanza fondamentale per evitare nel post-operatorio, immediato e tardivo, la comparsa di disestesie dell'arto superiore; tale struttura è indovata nel cellulare adiposo del I° livello linfonodale, la cui asportazione in blocco spesso mal si concilia con una liberazione del nervo e con la sua conservazione. Per preservare l'integrità della struttura nervosa bisogna iniziare lo svuotamento ascellare preparando il lembo supero-mediale in modo da non interrompere subito le connessioni nervose; una volta asportato il III° ed il II° livello, scivolando sulla parete toracica, è possibile individuare l'emergenza dei muscoli intercostali, dei grossi tronchi nervosi dei nervi intercostobrachiali, che sono in genere due all'origine e che poi si sfoccano in più rami anastomotici; per procedere nella dissezione, e completare così l'asportazione del I° livello, è necessario prima disseccare il tessuto linfoadiposo dei rami più grossi dei nervi intercostobrachiali; questo è possibile procedendo nella dissezione ascellare da mediale a laterale; i rami più sottili potranno essere sezionati, fino ad arrivare al lembo laterale dove le strutture nervose penetrano. Per quanto possa risultare indaginosa in prima istanza, l'attuazione di tale tecnica permette di salvaguardare la sensibilità tattile e nocicettiva dell'ascella e della parte mediale del braccio e di ridurre nettamente

la sintomatologia "pseudo-dolorosa" così frequentemente riferita dalle pazienti operate [13].

Definito cosa si intende per linfadenectomia ascellare devono ora essere analizzate nel dettaglio due problematiche oggetto di discussione negli ultimi anni: il grado di estensione della dissezione ascellare e la necessità di eseguirla.

Per quanto concerne l'estensione della dissezione ascellare, i vantaggi dello svuotamento radicale completo sono rappresentati, come già detto, in primo luogo dalla completezza della stadiazione post-chirurgica che permette di disporre di dettagli di interesse prognostico, come il numero dei linfonodi metastatici e la suddivisione per livelli dell'impegno neoplastico; in seconda istanza vi è l'efficacia terapeutica in caso di positività, che consente di eliminare la necessità di irradiare l'ascella e prevenire nella quasi totalità dei casi l'insorgenza di recidive linfonodali [6, 20, 22, 29, 30, 31,].

Per quanto riguarda la classificazione patologica del pTNM, la definizione del pN richiede l'asportazione di almeno 6 linfonodi in modo da poter affermare con certezza l'assenza o la presenza di metastasi linfonodali.

Lo studio delle ghiandole asportate permette di definire il numero di linfonodi metastatici, le dimensioni di quest'ultimi, l'estensione dell'interessamento metastatico (micrometastasi, macrometastasi, estensione oltre la capsula).

Lo status dei linfonodi resta il fattore predittivo di sopravvivenza più importante. Da un punto di vista prognostico contano soprattutto il numero di linfonodi interessati (superiore o inferiore a 3), le dimensioni delle metastasi, l'infiltrazione della capsula, mentre sembra avere una minore rilevanza il livello anatomico in cui sono presenti i linfonodi positivi.

Ai fini di una corretta pianificazione del successivo trattamento adiuvante è sempre stata considerata di grande importanza la valutazione dell'interessamento linfonodale. Negli ultimi anni, tuttavia, la semplice distinzione tra pazienti N + e N – non rappresenta più il solo parametro per impostare la terapia adiuvante in quanto anche altri fattori vengono utilizzati a tale scopo; lo stato dei recettori per gli estrogeni ed il progesterone, il grado di differenziazione, gli indici di cinetica cellulare costituiscono parte integrante degli elementi che indirizzano la scelta terapeutica.

Per contro i sostenitori di una linfadenectomia meno estesa, quale quella del sampling linfonodale limitato al primo livello, sottolineano, a parità di informazioni, la significativa riduzione della morbilità con minore rischio di raccolte linfatiche e di linfedemi dell'arto superiore e conseguenti ridotti tempi e costi di ospedalizzazione.

Il presupposto dell'opzione più "conservativa" è costituita dall'elevata concordanza nello status linfonodale del secondo e terzo livello se nel primo non sono presenti metastasi: nel 98% dei casi anche il resto della stazione risulta indenne; tale presupposto cade, tuttavia, in presenza di

malattia al primo livello: in tal caso esiste un 40% di probabilità di metastasi anche sulle stazioni di secondo e terzo livello [18]. Vi è poi da ricordare che è descritta la possibilità di "skip" metastasi, ovvero di metastasi localizzate al secondo e terzo livello senza interessamento del primo [18]. La somma di tali considerazioni ha condotto sino ad ora a ritenere, nelle comuni linee guida strategico-terapeutiche, la linfadenectomia ascellare radicale come unica opzione di linfadenectomia [12].

L'argomento più discusso negli ultimi anni riguarda senza dubbio la necessità reale di eseguire *sempre* la dissezione linfonodale; se infatti i vantaggi sono essenziali ed indiscutibili in presenza di interessamento di malattia dei linfonodi (N +) questi sembrano essere meno evidenti in presenza di ghiandole indenni da malattia (N -).

Numerosi studi hanno correlato le dimensioni del tumore primitivo al rischio di metastatizzazione linfatica regionale evidenziando una percentuale estremamente bassa di pazienti con interessamento ghiandolare, in caso di lesioni di dimensioni ridotte [2, 5, 9, 10, 21, 24, 25, 26, 32, 33].

In uno di questi, pubblicato da Silverstein e coll. nel 1994, ed i cui risultati sono riportati in figura 1, è emerso come le neoplasie in stadio precoce (T1a) siano associate alla presenza di linfonodi positivi in una percentuale limitata dei casi (3%) [32]; si deduce quindi che solo un numero ridottissimo di pazienti trarrebbe giovamento da una linfadenectomia ascellare radicale.

Anche Veronesi, nella discussione del Trial Milano1, si era interrogato sulla possibilità di escludere la linfadenectomia ascellare dal protocollo del trattamento conservativo per le neoplasie in stadio precoce, partendo dall'osservazione che in oltre il 75% dei casi operati i linfonodi risultavano indenni e quindi la dissezione ascellare non aveva finalità terapeutiche [33].

Proseguendo su questa linea, in associazione alla tendenza attuale di correlare l'impostazione terapeutica a dati relativi al tumore stesso più che allo status linfonodale, si è posta l'attenzione su gruppi di pazienti definiti a basso rischio per interessamento metastatico dei linfonodi ascellari (secondo criteri legati all'età, alle dimensioni del tumore, alle sue caratteristiche patologiche, allo status menopausale) in cui evitare la linfadenectomia ascellare. Ad esempio, Bruce e coll. hanno evidenziato recentemente come pazienti con età maggiore di 50 anni e lesioni non palpabili della mammella, identificate mammograficamente, abbiano una bassissima probabilità di interessamento ghiandolare e che in questi casi le informazioni riguardanti lo status linfonodale raramente possano modificare la terapia adiuvante [5].

Anche Fein e coll. hanno sottolineato come in alcune pazienti, con determinate caratteristiche, (lesioni T1a < 5mm alla mammografia, lesioni T1b tra 6 e 10 mm) il rischio di metastasi linfonodali sia molto basso e quindi non necessaria la dissezione ascellare [10].

D'altro canto si era già osservato, in alcuni studi a lungo termine, quale l'NSABP B04, come non vi fossero significative differenze in termini di comparsa di meta-

stasi a distanza e sopravvivenza totale tra pazienti sottoposte a linfadenectomia e pazienti sottoposte a questa procedura solo alla comparsa di interessamento linfonodale [11]. Questi studi, seppure ideati con altri intenti, costituiscono il riferimento storico riguardo l'attuazione di una linfadenectomia ascellare solo in presenza di evidenza clinica di metastasi linfonodali.

L'esigenza di attuare una linfadenectomia ascellare mirata solo nei casi di effettivo interessamento metastatico ha condotto a cercare di conoscere preoperatorivamente od intraoperatorivamente lo status linfonodale.

Per quanto riguarda una possibile determinazione strumentale preoperatoria, le tradizionali tecniche radiologiche di studio a livello ascellare si sono dimostrate scarsamente attendibili. In particolare sono al momento solo oggetto di studio e di ricerca le applicazioni della risonanza magnetica e della P.E.T. (positive emission tomography).

Si è quindi sviluppata la necessità di mettere a punto, metodiche e tecniche più accurate ed affidabili.

Sulla base dei successi ottenuti con le tecniche di mappatura linfatica attuata nel melanoma, [23] si è cercato di valutare, con alcuni studi, lo status linfonodale tramite un'analisi di minima del drenaggio linfoghiandolare selettivo della neoplasia (linfonodo "sentinella") [1, 3, 4, 7, 8, 14, 15, 16, 17, 19, 27, 34].

Questi studi nascono dalla scoperta di un peculiare meccanismo fisiopatologico, per il quale il drenaggio linfatico di qualunque regione mammaria raggiunge nella maggioranza dei casi una singola stazione linfonodale ascellare, prima di proseguire verso le successive ghiandole. La tecnica del cosiddetto "linfonodo sentinella" mira a ripercorrere la via di un'ipotetica cellula neoplastica metastatizzata per via linfatica: iniettando un colorante vitale o microcolloidi marcati con radioisotopi in sede peritumorale o nel derma sovrastante la lesione neoplastica primitiva, il tracciante tende in breve tempo ad accumularsi nel primo linfonodo incontrato, che può essere localizzato selettivamente sotto controllo visivo o mediante una sonda per radioattività, qualora si utilizzi la tecnica immunoscintigrafica, ed asportato attraverso un piccolo accesso chirurgico cutaneo [3, 28].

L'ipotesi che in caso di malattia metastatica ai linfonodi ascellari sia comunque coinvolto, in prima istanza, il "linfonodo sentinella" ha trovato conferma in alcuni studi condotti, seppur con tecniche differenti, presso il John Wayne Cancer Institute di Santa Monica, l'H. Lee Moffitt Cancer Center di Tampa e l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano [1, 8, 14, 34].

Nel primo studio, condotto da Giuliano e coll., la mappatura linfatica ha previsto l'impiego di colorante vitale (isosulfano blu) ed ha consentito l'identificazione del linfonodo sentinella (SLN, *sentinel lymph node*) nel 65.5% (114/174) dei casi - anche se in una revisione più recente della casistica tale percentuale è salita al 93%. La concordanza tra lo status del SLN e lo status della restante catena ascellare è risultata del 100%. [14, 16,

17].

Nella serie dell'H. Lee Moffitt Cancer Center il SLN è stato identificato nel 92% delle 62 pazienti nelle quali erano stati iniettati sia il colorante vitale che un tracciante radioisotopico. Nel 100% dei casi l'esame istologico del SLN è risultato predittivo dello status linfonodale ascellare [1].

Presso l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, la metodica, che ha previsto una mappatura linfatica mediante microcolloidi di albumina marcata con ^{99m}Tc , ha consentito la detezione del SLN in 160/163 pazienti. La predittività dell'analisi del linfonodo sentinella è risultata pari al 97.5%. [34] Nell'ambito di questo studio una possibile ragione della mancata accuratezza risiede nella presenza di invasione vascolare peritumorale e nella presenza di multifocalità. Ulteriore limite della metodica è rappresentato dall'identificazione all'esame estemporaneo delle micrometastasi, conditio sine qua non perchè la metodica possa essere utilizzata con sicurezza nella pratica clinica e consenta al chirurgo di decidere se procedere o meno alla dissezione ascellare. Per questo motivo è in corso una seconda fase di studio che prevede una più accurata valutazione del linfonodo sentinella con un confronto tra tecnica tradizionale e metodiche immunostochimiche con anticorpi anticitocheratine.

Anche O'Hea e coll. ('98) [27] hanno verificato come la mappatura linfatica sia una tecnica realizzabile ed affidabile nell'identificare il linfonodo sentinella, con maggiore accuratezza per i tumori di piccole dimensioni; secondo O' Hea le metodiche che utilizzano i coloranti vitali ed i radioisotopi sono complementari con maggiore successo se le due tecniche sono utilizzate contemporaneamente. In particolare il linfonodo sentinella è stato identificato, in questo studio, in un 75% dei casi con colorante vitale (44/59), in un 88% (52/59) con radioisotopo, ed in un 93% dei casi (55/59) con la combinazione delle due tecniche; tra le 55 pazienti in cui sono stati identificati i linfonodi sentinella, 20 (36%) erano positivi all'analisi istologica; i falsi negativi erano 3, con una accuratezza del 95%; la biopsia del linfonodo sentinella era più accurata per i tumori T1 (98%) piuttosto che per i T2-T3 (82%) ed in particolar modo per le neoplasie T1a - b (100%).

L'analisi complessiva dei risultati di tutti questi studi sembra indicare che la tecnica di biopsia del linfonodo sentinella, fondamentalmente nei tumori di piccole dimensioni, possa permettere di valutare lo status linfonodale ascellare con accuratezza elevata. Quale logica conseguenza di quanto esposto una dissezione ascellare radicale potrebbe essere quindi evitata in pazienti, opportunamente selezionate, con linfonodo sentinella negativo. Un'ulteriore e non trascurabile considerazione, comune a tutti gli studi che hanno utilizzato e messo a punto tecniche relative all'individuazione del linfonodo sentinella, consiste nel dare rilievo alla fase di acquisizione di un'adeguata esperienza. Solo grazie ad una idonea pre-

parazione e ad un coordinato programma di lavoro multidisciplinare, è infatti possibile raggiungere risultati realmente attendibili.

In attesa di una standardizzazione delle metodiche e di ulteriori conferme mediante studi controllati permane al momento l'indicazione alla linfadenectomia ascellare nelle pazienti con tumore invasivo non incluse in un trial. Al momento attuale, si può dunque concludere che per tumori in fase precoce il trend conservativo intrapreso alcuni decenni orsono a livello mammario prosegue, rigorosamente, anche a livello ascellare. Appare infatti sempre più probabile che, in un prossimo futuro, la dissezione ascellare "di principio", in assenza verificata di linfonodi interessati da malattia, sia destinata a scomparire. Tuttavia un'accurata valutazione e messa a punto delle metodiche per giungere ad attuare questa strategia è ancora in atto ed è auspicabile che solo in presenza di un'idonea ottimizzazione dei risultati ne venga considerato il ricorso ordinario.

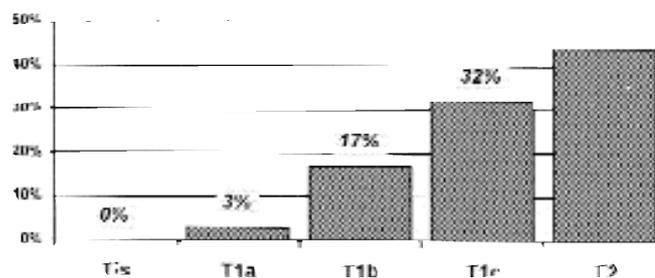


Fig. 1: Incidenza di metastasi ai linfonodi ascellari in relazione alle dimensioni del tumore [32]

Bibliografia

- 1) Albertini J.J., Lyman G.H., Cox C. et al.: *Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer*. JAMA, 276:1818-1822, 1996.
- 2) Barth A., Craig P.H., Silverstein M.J.: *Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma*. Cancer, 79:1918-22, 1997.
- 3) Borgstein P., Meijer S. and Pijpers R.: *Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer*. Lancet, 349:1668-1669, 1997.
- 4) Borgstein P., Pijpers R., Comans E.F. et al.: *Sentinel Lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection*. J Am Coll Surg, 186:275-283, 1998.
- 5) Bruce G., Haffy G., Ward B. et al.: *Reappraisal of the role of axillary lymph node dissection in the conservative treatment of breast cancer*. J Clin Oncol, 15:691-700, 1997.
- 6) Cady B.: *The need to reexamine axillary lymph node dissection in invasive breast cancer*. Cancer, 73:505-508, 1994.
- 7) Canavese G., Luini A.: *Attualità in Senologia*; n° 19, febbraio 1998; pp.11-1464. Chontos A.J., Maher D.P., Ratzel E.R. et al.: *Axillary lymph node dissection: is it required in T1a breast cancer?*

- J Am Coll Surg, 184:493-498, 1997.
- 8) Dowlatshahi K., Fan M., Snider H.C. et al.: *Lymph node micrometastases from breast carcinoma*. Cancer, 80:1188-97, 1997.
 - 9) Feigelson B.J., Acosta J.A., Feigleson H.L. et al.: *T1 breast carcinoma in women 70 years of age or older may not require axillary lymph node dissection*. Am J Surg, 172:487-490, 1996.
 - 10) Fein D.A., Fowble B.L., Hanlon A.L. et al.: *Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes*. J Surg Oncol, 65: pp 34-39, 1997.
 - 11) Fisher B., Wolmark N., Redmond C. et al.: *Findings from NSABP protocol B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatment. The clinical and biologic significance of medial central breast cancers*. Cancer, 48:1863-1872, 1981.
 - 12) Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCaM): *I tumori della mammella. Protocollo di diagnosi, trattamento, riabilitazione*. Milano, Marzo 1997.
 - 13) Galimberti V.: *Attualità in Senologia*; n. 19, febbraio 1998; pp. 10.
 - 14) Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M. e Morton D.L.: *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer*. Ann Surg, 220:391-401, 1994.
 - 15) Giuliano A.E., Dale P., Turner R.R. et al.: *Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy*. Ann Surg, 222(3):394-401, 1995.
 - 16) Giuliano A.E.: *Sentinel lymphadenectomy in primary breast carcinoma: An alternative to routine axillary dissection*. J Surg Oncol, 62:75-77, 1996.
 - 17) Giuliano A.E., Jones R.C., Brennan M. et al.: *Sentinel lymphadenectomy in breast carcinoma*. J Clin Oncol, 15:2345-2350, 1997.
 - 18) Kinne D.: *Controversies in primary breast cancer management*. Am J Surg, 166:502-508, 1993.
 - 19) Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C. and al.: *Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe*. Surg Oncol, 2:335-340, 1993.
 - 20) Lin P.P., Allison D.C. Wainstock J. et al.: *Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients*. J Clin Oncol, 11:1536-1544, 1993.
 - 21) McGee J.M., Youmans R., Clingan F. et al.: *The value of axillary dissection in T1a breast cancer*. Am J Surg, 172:501-505, 1996.
 - 22) Morrow M.: *Role of axillary dissection in breast cancer management*. Ann Surg Oncol, 3:233-234, 1996.
 - 23) Morton D., Wen D.R., Wong J. et al.: *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg, 127:392-399, 1992.
 - 24) Mustafa I.A., Cole B., Wanebo H.J. et al.: *The impact of histopathology on nodal metastases in minimal breast cancer*. Arch Surg, 132:384-391, 1997.
 - 25) Mustafa I.A., Cole B., Wanebo H.J. et al.: *Prognostic analysis of survival in small breast cancers*. J AM Col Surg, 186:562-569, 1998.
 - 26) Näslund E., Fernstad R., Ekman S. et al.: *Breast cancer in women over 75 years: is axillary dissection always necessary?* Eur J Surg, 162:867-871, 1996.
 - 27) O'Hea B.J., Hill A.D.K., El-Shirbiny A.M. et al.: *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. Surg, 186:423-427, 1998.
 - 28) Pijpers R., Meijer S., Hoekstra O.S. et al.: *Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m colloid albumin in breast cancer*. J Nucl Med, 38:366-368, 1997.
 - 29) Recht A., Houlihan M.J.: *Axillary lymph nodes and breast cancer*. Cancer, 76:1491-1512, 1995.
 - 30) Ruffin W.K., Stacey-Clear A., Younger J. et al.: *Rationale for routine axillary dissection in carcinoma of the breast*. J Am Coll Surg, 180:245-251, 1995.
 - 31) Sacks N.P.M., Barr L.C., Allen S.M. et al.: *The role of axillary dissection in operable breast cancer*. The Breast, 1:41-49, 1992.
 - 32) Silverstein M.J., Gierson E.D., Waisman J.R. et al.: *Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. It is indicated?* Cancer, 73:664-667, 1994.
 - 33) Veronesi U., Saccozzi R., Del Vecchio M. et al.: *Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast*. N Engl J Med, 305:6-11, 1981.
 - 34) 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.

Autore corrispondente:

Dr.ssa Daniela TERRIBILE
 Istituto di Patologia Speciale Chirurgica
 Università Cattolica del Sacro Cuore
 Largo A. Gemelli, 8
 00168 ROMA

