

# Il linfonodo sentinella nel cancro della mammella

*Esperienza del Rome Breast Cancer Study Group*

LUCIO FORTUNATO<sup>a</sup>, STEFANO DRAGO<sup>b</sup>, CARLO EUGENIO VITELLI<sup>a</sup>, MARCELLO SANTONI<sup>c</sup>, GIACOMO GUCCIARDO<sup>d</sup>, ALESSANDRO CABASSI<sup>c</sup>, MASSIMO FARINA<sup>a</sup>, MASSIMO LA PINTA<sup>a</sup>, MASSIMILIANO REMEDI<sup>c</sup>, GIOVANNI PAGANO<sup>c</sup>, TERESA SILIPO<sup>d</sup>, DANIELA TERRIBILE<sup>f</sup>, DANIELA STAGNITTO<sup>a</sup>, GIOVANNI BATTISTA GRASSI<sup>b</sup>

*Rome Breast Cancer Study Group (RBCSG)*

<sup>a</sup> AO S. Giovanni-Addolorata

<sup>b</sup> AO S. Filippo Neri

<sup>c</sup> Ospedale S. Eugenio

<sup>d</sup> AO S. Camillo-Forlanini

<sup>e</sup> Ospedale SG Albano

<sup>f</sup> Policlinico Universitario A. Gemelli

Corrispondenza a: Dott. Lucio Fortunato - Ospedale San Giovanni-Addolorata - UOD Chirurgia I - Via Amba Aradam, 9 - 00184 Roma

Questo lavoro è stato supportato dalla Fondazione Prometeus, ONLUS per la ricerca e la formazione in campo oncologico ([www.fondazioneprometeus.it](http://www.fondazioneprometeus.it)).

## Riassunto

Riportiamo la nostra esperienza multicentrica sulla biopsia del linfonodo sentinella (LS) in donne con cancro della mammella.

Sono state analizzate retrospettivamente pazienti consecutive operate per cancro della mammella dal gennaio 1999 al marzo 2005 in 6 differenti Istituzioni nell'area di Roma. Tutte le pazienti hanno firmato un consenso informato.

Sono state studiate 1440 pazienti con età media di 59 anni (33-81) e diametro medio del tumore di 1.3 cm (0.1-5). Le pazienti hanno effettuato il mappaggio linfonodale con: Tc99 nanocolloide (701 = 49%); blu di Evans (70 = 5%); iniezione combinata (669 = 46%). Nella maggior parte dei casi è stata utilizzata un'iniezione intradermica o subdermica del tracciante (1193 = 84%), mentre un'iniezione intraparenchimale o peritumorale è stata utilizzata rispettivamente in 41 (3%) e in 206 pazienti (13%). Il LS è stato individuato in 1374/1440 casi (95.4%), e sono stati analizzati 2075 LS (media 1.5/paziente). È stato rimosso un totale di 9305 linfonodi addizionali non-sentinella (media 6/paziente). La correlazione tra LS e stato linfonodale finale si è verificata in 1355/1374 casi (98.6%). Falsi negativi sono stati riportati in 19 casi (5%). Metastasi linfonodali ascellari sono state diagnosticate in 325 pazienti (24%). In questo gruppo, micrometastasi (< 2 mm di diametro) sono state diagnosticate in 103 pazienti (7.6%). Cellule tumorali isolate (ITC) sono state diagnosticate in 61 ulteriori casi (4.5%). Nelle pazienti con linfo-



## Introduzione

Lo svuotamento ascellare ha rappresentato per lungo tempo la terapia standard per le pazienti con cancro della mammella, sia perché lo stato istologico dei linfonodi ascellari rappresenta il fattore prognostico più importante per la sopravvivenza<sup>1</sup>, sia per garantire un buon controllo regionale di malattia.

La biopsia del linfonodo sentinella (LS), introdotta nella pratica clinica alla fine degli anni '90, è stata validata da numerosi studi clinici<sup>2-12</sup> e da due trial randomizzati<sup>13,14</sup>, ed è oggi riconosciuta come tecnica

accurata per valutare lo stato dei linfonodi ascellari in donne con cancro della mammella. L'introduzione della biopsia del LS ha comportato una netta riduzione delle pazienti che oggi effettuano uno svuotamento ascellare,

poiché meno di un terzo circa delle donne con cancro della mammella che giungono oggi alla nostra osservazione presentano ripetizioni linfonodali. Nei casi con un LS esente da metastasi, il rischio di falsi negativi è estremamente bas-



nodo sentinella positivo, metastasi addizionali in ulteriori linfonodi sono state identificate in 117/325 casi dopo svuotamento ascellare (36%). Uno svuotamento ascellare è stato evitato in 745/1440 pazienti (52%). A un follow-up mediano di 36 mesi, è stata finora riportata solo una recidiva ascellare.

La biopsia del LS permette una buona stadiazione di donne con cancro della mammella perché è accurata, riproducibile, e consente la diagnosi di micrometastasi o ITC non altrimenti identificabili con le metodiche standard. Questo studio multicentrico conferma che questa è la tecnica preferita nel management moderno di donne con cancro della mammella.

*Parole chiave:* cancro della mammella, linfonodo sentinella, micrometastasi

### Summary

**The sentinel lymph node in breast cancer. Experience of the Rome Breast Cancer Study Group.** L. Fortunato, S. Drago, C.E. Vitelli, M. Santoni, G. Gucciardo, A. Cabassi, M. Farina, M. La Pinta, M. Remedi, G. Pagano, T. Silipo, D. Terribile, D. Stagnitto, G.B. Grassi

We report our multicentric experience with sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients.

Patients with breast cancer operated on from January 1999 to March 2005 in 6 different institutions in the Rome area were retrospectively reviewed. All patients gave written informed consent.

1440 consecutive patients were analysed, with a median age of 59 years (range: 33-81) and a median tumour diameter of 1.3 cm (range: 0.1-5). Patients underwent lymphatic mapping with Tc99 nanocolloid (N = 701; 49%), with Evans Blue (N = 70; 5%), or with a combined injection (N = 669, 46%). The majority of patients were mapped with an intradermal or subdermal injection (N = 1193; 84%), while an intraparenchymal or peritumoral injection was used in 41 (3%) and 206 patients (13%), respectively.

Sentinel lymph nodes were identified in 1374/1440 cases (95.4%), and 2075 sentinel lymph nodes were analysed (average 1.5/patient). A total of 9305 additional non-sentinel lymph-nodes were removed (median 6/patient). Correlations between sentinel lymph nodes and final lymph node status were found in 1355/1374 cases (98.6%). There were 19 false-negative cases (5%). Lymph node metastases were diagnosed in 325 patients (24%). In this group, micrometastases (< 2 mm in diameter) were diagnosed in 103 cases (7.6%). Additionally, isolated tumour cells were reported in 61 patients (4.5%). In positive cases, additional metastases in non-sentinel lymph-nodes were identified in 117/325 cases after axillary dissection (36%). Axillary dissection was avoided in 745/1440 patients (52%). At a median follow-up of 36 months, only 1 axillary recurrence has been reported.

Sentinel lymph node biopsy improves staging in women with breast cancer because it is accurate and reproducible, and allows detection of micrometastases and isolated tumour cells that would otherwise be missed. Our multicentric study confirms that this is the preferred axillary staging procedure in women with breast cancer.

*Key words:* breast cancer, sentinel lymph node, micrometastases

Chir Ital 2006: ?? ??-???

so<sup>15,16</sup> e in tutte le più prestigiose Istituzioni nel mondo la biopsia del LS ha sostituito lo svuotamento ascellare quale metodica diagnostica di routine, evitando di fatto la morbilità e le sequele di lungo periodo a esso associate.

Uno degli aspetti più critici di questa tecnica è la sua effettiva riproducibilità; permangono per questo motivo preoccupazioni in alcune Istituzioni che i dati presentati in letteratura non possano poi essere confermati nella pratica clinica quotidiana, ovvero che il controllo regionale di malattia possa risultare imperfetto.

Il Rome Breast Cancer Study Group è stato costituito nel maggio 2005 per promuovere studi clinici e di ricerca scientifica a carattere multicentrico sul cancro della mammella tra varie Istituzioni nell'area di Roma.

Scopo del nostro studio è quello di presentare una delle casistiche numericamente più importanti a livello nazionale analizzate retrospettivamente per valutare la validità di questa tecnica in un gruppo di Ospedali eterogenei tra loro.

### Materiali e metodi

Sono state analizzate retrospettivamente pazienti consecutive operate per cancro della mammella dal gennaio 1999 al marzo 2005 in 6 differenti Istituzioni ospedaliere nell'area di Roma (San Giovanni-Addolorata, San Filippo Neri, San Camillo, MG Vannini, Sant'Eugenio, SG Albano). Ventisette chirurghi hanno effettuato gli interventi. Tutte le pazienti hanno firmato un consenso informato.

Generalmente, le pazienti sono state studiate la sera prima dell'in-

## Il linfonodo sentinella nel cancro della mammella

tervento chirurgico mediante un'iniezione intradermica, intraparenchimale o intratumorale di Tc99 filtrato nanocolloide (Nanocoll – ??Saluggia VC??), e immagini acquisite mediante scintigrafia per confermare l'avvenuta identificazione di almeno un linfonodo sentinella. A discrezione del chirurgo operatore o dell'Istituzione partecipante, il mappaggio linfatico è stato effettuato in alcuni casi mediante iniezione di un colorante vitale (0.4-3 cc di blu di Evans – ??SALF, Bergamo??).

La dissezione del LS è stata poi guidata da una sonda manuale rivelatrice di raggi gamma rivestita sterilmente (Scintiprobe MR100, ??Pol. hi. technologies, Roma – Neoprobe 2010, Johnson & Johnson??).

In tutte le Istituzioni partecipanti allo studio, i primi 20-30 casi sono stati usati per la validazione della tecnica, ed è stata effettuata una linfectomia ascellare di back-up di routine allo scopo di verificare l'assenza o una bassa percentuale di falsi negativi. Successivamente, lo svuotamento ascellare è stato effettuato solo nei casi positivi, ovvero a discrezione del chirurgo operatore o su richiesta della paziente, ovvero nei casi in cui il linfonodo sentinella non è risultato evidenziabile con il mappaggio. I linfonodi sentinella sono stati sempre analizzati mediante sezioni seriate con ematossilina-eosina (EE) e con immunoistochimica (IIC), sebbene ogni Istituzione abbia sviluppato indipendentemente un proprio protocollo di analisi del LS. Il linfonodo sentinella è stato diviso a metà e incluso in un unico cestello. Successivamente sono state ottenute sezioni seriate a seconda dei vari protocolli, come qui descritto brevemente:

- 1) 6 coppie di sezioni a 3 livelli a distanza di 100 micron, ciascuna delle quali colorate con EE e IIC;
- 2) 15 coppie di sezioni a distanza di 50 micron. Ogni 3 livelli, una delle sezioni è stata colorata con IIC, mentre le altre con EE;
- 3) 10 sezioni consecutive a distanza di 5 micron. Le sezioni 1, 3, 5, 10 sono state colorate con EE mentre la sezione 2 con IIC. Le altre sono state conservate per riserva;
- 4) 10 sezioni consecutive a distanza di 30 micron. Le sezioni 1, 3, 5, 10 sono state colorate con EE, le sezioni 2, 4 con IIC, le sezioni 6, 7 sono servite come controlli negativi per IIC, le sezioni 8, 9 sono state tenute di riserva per EE o IIC.

In accordo con l'ultima classificazione ??TNM??, sono state definite macrometastasi quelle superiori a 2 mm di diametro massimo, micrometastasi quelle di dimensioni inferiori a 2 mm ma superiori a 0.2 mm, mentre cellule tumorali isolate (ITC) sono state definite come cellule isolate o in aggregato di diametro inferiore a 0.2 mm generalmente diagnosticate solo all'IIC<sup>17</sup>. Nell'analisi statistica comparativa tra i database dei differenti gruppi, i

dati di due Ospedali (San Giovanni-Addolorata e MG Vannini) sono stati accorpati perché già da anni condividono protocolli di identificazione e analisi del LS come già riportato in letteratura<sup>18</sup>.

L'analisi statistica è stata effettuata con programma computerizzato True Epistat (Richardson, Texas, USA). Il test Chi-square o il Fisher exact test sono stati utilizzati per comparare variabili categoriche. Il test di Wilcoxon o il Mann-Whitney U-test sono stati utilizzati per comparare le mediane di due gruppi indipendenti. La significatività è stata definita a 2-tail  $p < 0.05$ .

## Risultati

Nel periodo descritto sono state identificate 1440 pazienti consecutive trattate con una biopsia del linfonodo sentinella per un carcinoma della mammella.

L'età media era di 59 anni (33-81), mentre il diametro medio del tumore di 1.3 cm (0.1-5).

Altre caratteristiche delle pazienti sono descritte nella Tabella I.

Il diametro medio dei tumori delle pazienti operate e inserite nei diversi database dalle Istituzioni facenti parte del Rome Breast Can-

Tab. I. Caratteristiche di 1440 pazienti studiate.

Età (anni - media)	59	(33-81)
Diametro (cm)	1.5	(0.1-5)
<b>Tipo di intervento</b>		
Quadrantectomia	1167	(81%)
Mastectomia	273	(19%)
<b>Istologia</b>		
Duttale	1221	(85%)
Lobulare	123	(9%)
In situ	64	(4%)
Altro	31	(2%)

Tab. II. Diametro mediano e percentuale dei tumori operati con diametro superiore a 3 cm (le 6 Istituzioni sono contrassegnate con le lettere dell'alfabeto).

Istituzione	Diametro mediano (cm)	Percentuale tumori > 3cm
A+B	1.5	9% (55/612)
C	1.2	3% (8/259)
D	1.1	0% (0/97)
E	1.2	3% (12/382)
F	1.4	8% (8/90)

cer Study Group, e la percentuale di pazienti con diametro tumorale superiore a 3 cm sono riportate in Tabella II. Le differenze tra i vari gruppi sono risultate statisticamente significative ( $p = 0.0001$ ), a indicare una certa variabilità delle Istituzioni partecipanti allo studio, ovvero nelle indicazioni più o meno restrittive alla biopsia del LS.

Le pazienti hanno effettuato il mappaggio linfonodale a seconda dei diversi protocolli e in diversi periodi, con: tecnica combinata di Tc99 nanocolloide e blu di Evans (669 = 46%), soltanto con Tc99 (701 = 49%), o soltanto con blu di Evans (70 = 5%).

La maggior parte delle pazienti è stata marcata con un'iniezione intradermica o subdermica del tracciante (1193 = 84%), mentre una iniezione intraparenchimale o peritumorale è stata utilizzata rispet-

tivamente in 41 (3%) e in 206 pazienti (13%).

Il LS è stato individuato in 1374/1440 casi (95.4%), e 2075 LS sono stati analizzati (media 1.5/paziente). La percentuale di identificazione del LS tra le varie Istituzioni è variata dal 91.6% al 98.8% ( $p < 0.001$ ).

Il linfonodo sentinella è stato esaminato intra-operatoriamente in 476 casi (34.6%), più comunemente con esame citologico per apposizione, ovvero in alcuni casi con un'unica sezione al criostato.

Un totale di 9305 linfonodi addizionali non-sentinella è stato rimosso (media 6/paziente). La correlazione tra LS e stato linfonodale finale si è verificata in 1355/1374 casi (98.6%). Falsi negativi sono stati riportati in 19 casi (5%). La percentuale di falsi negativi non è risultata statistica-

mente differente nei vari gruppi ( $p = 0.8$ ) (Tab. III).

Metastasi linfonodali ascellari sono state diagnosticate in 325 pazienti (24%). Tra queste, macrometastasi sono state diagnosticate in 222 pazienti (16.1%), e micrometastasi (< 2 mm di diametro) in 103 pazienti (7.6%). Ulteriori 61 pazienti hanno ricevuto diagnosi di cellule tumorali isolate (ITC) nel LS (4.5%). La percentuale di micrometastasi e ITC diagnosticate dai diversi gruppi con diversi protocolli di analisi seriata del LS è risultata variabile dal 3.9 al 16.7% ( $p < 0.001$ ) (Fig. 1).

Nei casi di LS risultato positivo, metastasi addizionali in ulteriori linfonodi non-sentinella sono state identificate in 117/325 casi dopo svuotamento ascellare (36%). Tale evenienza è risultata essere in stretta correlazione alle dimensioni della metastasi nel LS. Infatti, la percentuale di metastasi addizionali in linfonodi non-sentinella, in caso di macrometastasi, micrometastasi o ITC nel LS, è risultata essere del 45% (100/222), 15% (15/103), e 8% (5/61), rispettivamente ( $p = 0.001$ ).

Uno svuotamento ascellare è stato dunque evitato in 745/1440 pazienti (52%), perché il linfonodo sentinella è stato identificato, è risultato negativo, e non si è proceduto a uno svuotamento di back-up.

Soltanto una recidiva ascellare dopo biopsia del linfonodo sentinella risultato negativo è stata finora riportata a un follow-up mediano di 36 mesi (0.13%).

Tab. III. Identificazione del LS e falsi negativi per Istituzione partecipante allo studio (le 6 Istituzioni sono contrassegnate con le lettere dell'alfabeto).

Istituzione	Identificazione del LS	Falsi negativi identificati
A+B	581/612 (95%)	9/581
C	236/259 (91.1%)	3/236
D	96/97 (98.9%)	1/96
E	378/382 (98.9%)	5/378
F	86/90 (95.5%)	2/86

## Discussione

Lo stato linfonodale rimane, ancora oggi, essenziale per la valutazione della prognosi di una paziente con cancro della mammella. Sei

## Il linfonodo sentinella nel cancro della mammella

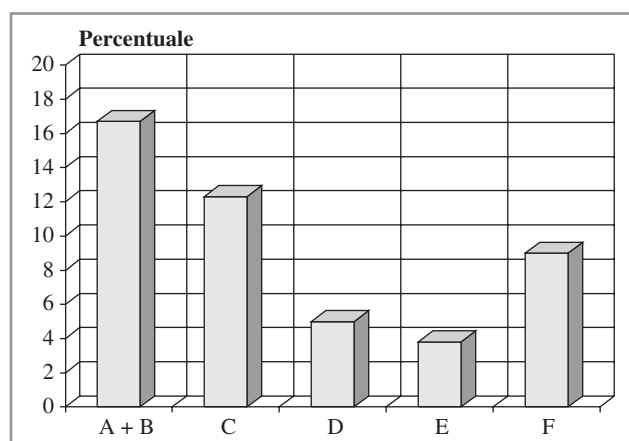


Fig. 1. Diagnosi di micrometastasi e cellule tumorali isolate per Ospedale.  $p < 0.0001$ .

studi prospettici randomizzati non hanno evidenziato un aumento di sopravvivenza in donne trattate con iniziale dissezione linfonodale, e solo un piccolo vantaggio è stato descritto in questo gruppo in una recente meta-analisi<sup>19</sup>.

Sebbene dall'epoca dei primi studi (circa 10 anni or sono) a oggi sia stata presentata nella letteratura internazionale una notevole quantità di dati sulla biopsia del LS nel cancro della mammella, sono stati pubblicati pochi studi multicentrici osservazionali (Tab. IV). La University of Louisville Breast Cancer Study Group ha riportato l'esperienza iniziale su 3370 pazienti operate da 300 chirurghi in un periodo di 5 anni, e ha eviden-

ziato che, mentre la percentuale di identificazione del LS tende a migliorare con l'esperienza, l'incidenza dei falsi negativi rimane bassa e relativamente costante nel tempo<sup>20</sup>. Lo stesso Gruppo ha evidenziato che, in 3961 pazienti, l'iniezione periareolare risulta essere vantaggiosa perché permette l'identificazione del LS nel 99% dei casi<sup>21</sup>.

Inoltre, il Department of Defense Multicenter Mapping Trial ha riportato che la percentuale di identificazione del LS e l'incidenza di falsi negativi è simile tra centri "Universitari" e di "Comunità", a conferma che la tecnica può essere riproducibile e accurata<sup>22</sup>.

Nonostante siano state pubblicate linee guida a livello nazionale e

internazionale sulle indicazioni e le modalità di esecuzione della biopsia del LS<sup>23,24</sup>, una notevole variabilità della tecnica di ricerca e analisi del linfonodo sentinella è riportata in letteratura. Queste apparenti differenze riguardano sia il tipo di iniezione sia il tipo di contrasto utilizzato, l'uso o meno dell'esame estemporaneo, ma soprattutto il metodo di analisi del LS<sup>25</sup>. Quest'ultimo varia da un'esauriva analisi seriata intraoperatoria con varie decine di sezioni, a poche sezioni, con o senza immunohistochemica. Tutto ciò potrebbe essere critico, perché differenti metodiche di ricerca e analisi del LS potrebbero portare a risultati differenti e invalidare in buona sostanza, almeno in parte, il significato stesso della tecnica in esame.

Mediante questo studio retrospettivo abbiamo voluto verificare l'efficacia e la riproducibilità della biopsia del LS in un gruppo di Ospedali con caratteristiche diverse sia nella popolazione delle pazienti trattate sia nei protocolli di attuazione. Abbiamo voluto inoltre verificare se i dati ottenuti riproducessero gli eccellenti risultati pubblicati da prestigiosi Centri a livello internazionale.

Il nostro studio conferma che, a prescindere dalla diversa selezione delle pazienti e dalle diverse tecniche impiegate, la biopsia del LS rappresenta un'indagine accurata e riproducibile "per sé", se effettuata da personale esperto e dedicato.

Inoltre, questo studio ci ha permesso di rilevare alcuni dati:

- 1) Le diverse Istituzioni partecipanti al Rome Breast Cancer Study Group hanno operato pazienti con diametro medio differente, probabilmente a causa di differenze nelle indi-

Tab. IV. Recenti studi multicentrici non randomizzati sulla biopsia del LS pubblicati in letteratura.

Autori	N	Identificazione	Falsi negativi
Chao <sup>20</sup>	3370	93%	7.5%
Shivers <sup>22</sup>	965	86%	4%
Schirrmmeister <sup>38</sup>	814	84%	8.7%
Bergkvist <sup>39</sup>	675	94%	7.5%
Serie attuale	1440	95%	5%



cazioni della biopsia del LS e nel referral pattern. Ciò è confermato dal fatto che la percentuale di pazienti sottoposte a biopsia del LS con tumori di diametro maggiore a 3 cm è risultata differente, a indicare che alcuni Gruppi sono stati più aggressivi e liberali di altri nelle indicazioni.

- 2) Abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa nella capacità di identificazione del LS tra i vari Gruppi partecipanti allo studio. Questo è oggi probabilmente uniforme con la dimostrazione che l'iniezione intradermica e periareolare consente una rapida, riproducibile e praticamente universale identificazione del linfonodo sentinella<sup>21</sup>.
- 3) Abbiamo constatato un'estrema variabilità nell'analisi istologica e immunoistochimica del linfonodo sentinella tra le diverse Istituzioni partecipanti. Questa variabilità è stata già ampiamente descritta anche a livello internazionale<sup>25</sup>, e rappresenta davvero una delle criticità della tecnica perché influisce in maniera significativa sulla stadiazione di malattia. Noi riteniamo che nel prossimo futuro bisognerà fare uno sforzo per uniformare questa analisi per poter poi comparare i risultati dei differenti trattamenti in base a un'uniforme stadiazione. Inoltre, poiché le varie metodiche di analisi del LS comportano costi e tempi di lavoro rilevanti e molto differenti, bisognerà verificare se esiste un

reale vantaggio di un metodo rispetto a un altro al fine di ottimizzare le risorse e di aumentare la sensibilità della tecnica. Questo è oggetto di uno studio già intrapreso dal Rome Breast Cancer Study Group e che verrà pubblicato successivamente.

- 4) Abbiamo identificato una notevole variabilità nell'incidenza di micrometastasi e cellule tumorali isolate tra i diversi protocolli, spiegabile solo in parte con differenze tra le caratteristiche dei tumori nei vari gruppi di pazienti e tra le indicazioni alla metodica. Questa osservazione rafforza la necessità di uniformare l'analisi istopatologica e immunoistochimica del LS con un protocollo che unisca fattibilità, accuratezza e contenimento dei costi. Se è vero, come suggerito da molti studi retrospettivi e da alcune recenti esperienze su larga scala<sup>26-31</sup>, che la presenza di micrometastasi nel LS riveste un significato prognostico significativo, allora l'implementazione di linee guida sull'analisi del LS rivestirà ancora maggiore importanza.
- 5) Abbiamo rilevato che, pur nella variabilità delle metodiche tra i diversi Gruppi, e sebbene la percentuale di identificazione del LS sia differente da Istituzione a Istituzione, l'incidenza dei falsi negativi non è risultata diversa tra i vari Gruppi. Questo, a nostro avviso, è l'elemento più significativo e rassicurante del nostro studio.

La sicurezza della biopsia del LS è confermata dal fatto che a un follow-up mediano di 36 mesi è stato identificato un solo caso di recidiva clinica ascellare. Altri studi hanno confermato questo dato<sup>13,32-35</sup>.

Tutto ciò apre molti interrogativi sul significato biologico di alcune metastasi ascellari perché, considerando un minimo del 3% di falsi negativi a un follow-up ormai significativo, ci saremmo aspettati di dover diagnosticare circa 22 recidive ascellari nel gruppo di 745 pazienti che non hanno ricevuto uno svuotamento ascellare perché il LS era identificabile e negativo. Certamente, alcune di queste metastasi ascellari non rimosse vengono trattate con le terapie adiuvanti. Peraltro, rimane estremamente attuale l'ipotesi che la capacità di crescita indipendente di alcune di loro sia limitata, in assenza di cellule staminali di riferimento<sup>36-37</sup>.

Da una ricerca su PUBMED dell'aprile 2006 ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)), alla ricerca "sentinel lymph node" e "breast cancer" corrispondono 40 lavori pubblicati in lingua italiana. La presente ricerca rappresenta l'esperienza clinica multicentrica numericamente più rilevante pubblicata a oggi nella letteratura nazionale in lingua italiana sul linfonodo sentinella nel cancro della mammella, e contribuisce a chiarire definitivamente che questa metodica può sostituire lo svuotamento ascellare di routine quale gold standard nella stadiazione dei tumori della mammella. Inoltre conferma che la biopsia del LS è facilmente riproducibile in Istituzioni dedicate.

## Il linfonodo sentinella nel cancro della mammella

### Bibliografia

1. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1998; 63: 181-7.
2. Tafrà L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, Ng PC, Edwards MS, Halliday BE, Henry CA, Sommers LM, Carman 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. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shrivvers C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-5.
4. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (9 Suppl): 67S-70S.
5. Fortunato L, Farina M, Alessi G, Amini M, Andrich R, Costarelli L, Dell'Osso A, Piro FR, Domini P, Vitelli CE. Il linfonodo sentinella nel cancro della mammella: 4 anni di esperienza. *Chir Ital* 2003; 55: 669-80.
6. Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, Borgen PI, Cody HS 3<sup>rd</sup>. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 2000; 231: 148-9.
7. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrida 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.
8. Chagpar A, Martin RC 3<sup>rd</sup>, Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Tuttle T, McMasters KM. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139: 618-20.
9. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ull P, Fallowfield L, Almanac Trialist Group. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 475-9.
10. Sener SF, Winchester DJ, Brinkmann E, Winchester DP, Alwawi E, Nickolov A, Schermerhorn GM, Winchester DJ. Failure of sentinel lymph node mapping in patients with breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 732-6.
11. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Woo C, Cerrito PB, McMasters KM. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes. *Arch Surg* 2001; 136: 563-8.
12. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, Zurrida S, Veronesi P, Intra M, Gennari R, Vento R, Luini A, Tullii M, Bassani G, Rotmensch 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.
13. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida 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.
14. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah T, Barr L, Chetty U, Sinnett DH, Fleisig A, Clarke D, Eil 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.
15. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, Glass EC, Turner RR. 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.
16. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226: 271-8.
17. American Joint Commission on Breast Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6<sup>th</sup> ed. New York, Springer, 2002: 221-40.
18. Fortunato L, Amini M, Farina M, Costarelli L, Piro FR, Dell'Osso A, Alessi G, Baldi A, Manni C, Pompili P, Vitelli CE. Metastasi nel linfonodo sentinella in pazienti con cancro della mammella: svuotamento ascellare o osservazione? *Osp Ital Chir* 2005; 11
19. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 109-16.
20. Chao C, Wong SL, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Ley P, McGlothlin T, Laidley A, Simpson D, Edwards MJ, McMasters KM. For the University of Louisville Breast Cancer Study Group: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: improvement in results over time. *Breast J* 2004; 10: 337-44.
21. Chagpar A, Martin RC 3<sup>rd</sup>, Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Tuttle T, McMasters KM. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139: 614-8.
22. Shivers S, Cox C, Leight G, Beauchamp D, Blumencranz P, Ross M, Reintgen D. Final results of the Department of defense multicenter breast lymphatic mapping trial. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 428-9.
23. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19 to 22, 2001. *Hum Pathol* 2002; 33: 579-89.
24. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCAM). *I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione*. 2003

25. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, and the European Working Group for Breast Screening Pathology. Discrepancies in current practise of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004; 57: 695-701.

26. De Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with larger follow-up. *Br J Cancer* 1992; 66: 523-7.

27. Hainsworth PI, Tjandra JJ, Stillwell RG, Machet D, Henderson MA, Rennie GC, McKenzie IF, Bennett RC. Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer. *Br J Cancer* 1993; 80: 459-63.

28. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancer. *Lancet* 1990; 335: 1565-8.

29. Tan LK, Giri D, Panageas K. Occult/micrometastases in axillary lymph nodes of breast cancer patients are significant: a retrospective study with

long-term follow-up (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 37a.

30. Susnik B, Frkovic-Grazio S, Bracco M. Occult micrometastases in axillary lymph nodes predict subsequent distant metastases in Stage I breast cancer: a case-control study with 15-year follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 568-72.

31. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Mazzarol G, Pruneri G, Luini A, Intra M, Veronesi P, Galimberti V, Torrisi R, Cardillo A, Goldhirsch A, Viale G. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1379-89.

32. Van Rijk MC, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Hoefnagel CA, Kroon BB. Non axillary breast cancer recurrences after sentinel node biopsy. *J Surg Oncol* 2005; 92: 292-8.

33. Swenson K, Mahipai A, Nissen M, Tuttle TM, Heaton K, Lally RM, Spomer A, Lee M. Axillary disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 1834-9.

34. Alezander Palesty J, Foster JM, Hurd TC, Watroba N, Rezaishiraz H, Edge SB.

Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93: 129-32.

35. Carcoforo P, Sortini D, Soliani G, Basaglia E, Feggi L, Liboni A. Accuracy and reliability of sentinel node biopsy in patients with breast cancer. Single center study with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95: 111-6.

36. Li L, Neaves WB. Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. *Cancer Res* 2006; 66: 4553-7.

37. Ponti D, Zaffaroni N, Capelli C, Daidone MG. Breast cancer stem cells: An overview. *Eur J Cancer* 2006; Aprile 17

38. Schirrmester H, Kotzerke J, Vogl F, Buck A, Czech N, Koretz K, Helm G, Kreienberg R, Kuhn T. Prospective evaluation of factors influencing success rates of sentinel node biopsy in 814 breast cancer patients. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19: 784-90.

39. Bergkvist L, Frisell J, Swedish Breast Cancer Group, Swedish Society of Breast Surgeons. Multicenter validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 1221-4.

### NOTE PER AUTORI:

- Nell'elenco degli Istituti a inizio capitolo si parla di Policlinico Gemelli, nel testo si parla di MG Vannini.
- Sono stati lasciati dei nomi commerciali di prodotti, restano? Se sì, ci va il simbolino di marchio registrato?
- A O : lasciamo così o mettiamo per esteso?
- Sciogliere acronimo TNM??
- In materiali e metodi: 6 istituzioni ma 4 protocolli. Nel testo si parla di due istituti accorpati, ma anche così ne risulta uno senza protocollo.
- Tabelle II e III: Specificare quali istituti corrispondono alle lettere per mettere in nota.
- Controllare voci bibliografiche 8 e 21. Sono due articoli con lo stesso titolo o uno dei due è sbagliato? Il n. pag. è differente
- Bibliografia n. 18: mancano numeri i pagina
- Bibliografia n. 24: manca editore e città
- Bibliografia n 37: mancano n. pagina