

La biopsia del linfonodo sentinella. Evoluzione e convalidazione della tecnica



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 413-418

Paolo Antonino Riccio*, Pierangela Marabini*, Stefano Seracchioli*, Giuseppe Pietro Mingolla*, Pier Marco Pavanello*, Luana Andreini**, Roberto Nannini**, Stefano Severi°, Giancarlo Monti***, Guido Ferrari***

* U.O. di Chirurgia generale (Direttore: Dott. P.M. Pavanello), ** U.O. di Anatomia e istologia patologica (Dir.: Dott. R. Nannini)

*** U.O. di Radiologia (Direttore: Dott. G. Ferrari), Azienda USL di Imola

° U.O. di Medicina Nucleare (Direttore: Dott. C. Corbelli), Ospedale di Faenza-Azienda USL di Ravenna

The sentinel lymph node biopsy. Evolution and convalidation of the technique.

BACKGROUND: *Sentinel node biopsy is a minimally invasive technique alternative to routine axillary dissection in breast cancer staging. This technique selects women with positive nodes who may benefit from axillary dissection, avoiding unnecessary operations in negative node biopsies.*

AIMS: *In this article we report a 5 year multi disciplinary experience in sentinel node biopsy involving the General Surgery Unit of Imola Hospital in collaboration with Radiologist, Pathologists and Specialists in Nuclear Medicine.*

METHODS: *From 2000 to 2004 the Authors treated 209 women performing 214 sentinel node biopsies (in 5 cases the tumor was bilateral). Sentinel node identification was undertaken by lymphoscintigraphy; in 15 cases we associated intra-dermal injection of blue dye.*

Lymph nodes were examined by at least 60 hematoxylin and eosin stained sections and when nodes found negative were further studied with immunohistochemical stains for cytokeratins.

RESULTS: *Sentinel node identification rate was 99.1%. In 62 patients sentinel node was metastatic and in 17 such nodes micrometastases were detected. In 6 cases with single metastatic cells, axillary dissection was not performed, in accordance to current opinions. In 50 of 62 women with metastatic axillary nodes (80.6%) the sentinel node was the only metastatic one. Number of axillary dissections decreased of more than 70% in four years, from theoretical 214 to 62.*

CONCLUSION: *Sentinel node biopsy is currently a validated technique and many breast cancer patients are spared a regional lymph node dissection without compromising local control and the accuracy of staging.*

KEY WORDS: Breast cancer, Lymph node metastasis, Sentinel node.

Introduzione

Il cancro della mammella è una di quelle malattie che hanno ormai travalicato i confini della medicina per diventare un problema sociale. A questo hanno sicuramente contribuito in maniera determinante, più oggi che ieri e maggiormente in questo campo che in altri, gli organi di informazione. Ma soprattutto il seno ha da sempre rappresentato nelle diverse culture l'identità della donna nelle sue due componenti, quella femminile (l'eros e la bellezza) e quella materna (il rapporto madre-figlio): il risultato è una crescente identificazione del

tumore della mammella come malattia-simbolo della donna stessa.

E poi ci sono i numeri: oltre 20.000 nuovi casi l'anno negli anni ottanta, negli anni novanta oltre 30.000 e più di 45.000 nei primi anni duemila, una probabilità su 10 di ammalarsi nel corso della vita, 2.000 milioni di euro il costo annuo per la collettività. Tutto questo non solo in Italia, cui le cifre si riferiscono, ma in tutto il mondo occidentale dove quello del seno è il primo tumore femminile per numero di casi con un'incidenza in costante crescita. Purtroppo oggi su tre donne che si ammalano due riescono a guarire con un sensibile miglioramento rispetto a venti anni fa quando la percentuale di guarigione non superava il 40% o all'inizio del secolo scorso quando nessuno sopravviveva a questa malattia^{1,2}. I progressi compiuti recentemente nella ricerca clinica, nella prevenzione e diagnosi e nella terapia hanno fatto sì che il cancro del seno venga attualmente curato con

Pervenuto in Redazione Novembre 2005. Accettato per la pubblicazione Marzo 2007.

Per la corrispondenza: Dott. G.P. Mingolla, Via Mascagni, 4 - 40026 Imola (e-mail: pieromingolla@libero.it - p.mingolla@ausl.imola.bo.it).

maggiori probabilità di successo e può sembrare perfino paradossale il fatto che ad interventi sempre meno mutilanti corrisponda una maggiore sopravvivenza.

Il grande interesse e la rapida diffusione nella pratica clinica della biopsia del linfonodo sentinella (LS) sono dovute al semplice ma rivoluzionario concetto che uno o più linfonodi ricevono per primi il drenaggio linfatico dalla sede tumorale e che la dissezione ascellare può essere evitata se il LS è negativo. Questo si traduce in una riduzione dei tempi chirurgici, della degenza postoperatoria, della morbidità precoce e a distanza e, soprattutto nel miglioramento della qualità di vita delle donne operate.

In questo lavoro viene riportata l'esperienza multidisciplinare dello studio del linfonodo sentinella iniziata quasi 5 anni fa nell'UO di Chirurgia dell'Azienda USL di Imola e che coinvolge l'UO di Radiologia, l'UO di Anatomia e Istologia patologica della stessa Azienda USL di Faenza e la UO di Medicina Nucleare dell'Azienda USL di Ravenna.

Materiali e metodi

Nella Divisione di Chirurgia generale dell'Azienda USL di Imola vengono eseguiti fra i 200 e i 250 interventi di senologia per anno e nel periodo aprile 2000-2004 la biopsia del LS è stata eseguita 214 volte in 209 donne (5 erano tumori bilaterali) con un'età media di 53 anni (range 39-82).

Nella fase iniziale di apprendimento e applicazione clinica della metodica (aprile 2000-2001) la biopsia del linfonodo sentinella è stata eseguita in casi selezionati: 61 donne di età superiore ai 59 anni, con tumori di dimensioni inferiori a 1.5 cm in assenza di pregresse biopsie e con esame istologico intraoperatorio del LS. In una seconda fase (2002-2004), sulla scorta dei "proceedings" della Consensus Conference di Philadelphia e del Protocollo FONCAM 2001, lo studio del LS (153 casi) è stato esteso a tutte le donne con tumore della mammella inferiore a 3 cm, con ascella clinicamente negativa escludendo le neoplasie multicentriche e con esame istologico del LS differito.

L'identificazione del linfonodo sentinella è stata sempre eseguita con metodo immunoscintigrafico; in 15 casi è stata associata l'iniezione di colorante vitale nel derma sovrastante la lesione neoplastica.

La linfoscintigrafia è stata eseguita il giorno precedente l'intervento chirurgico somministrando 18 MBq di Tc 99m Nanocoll, superficialmente nelle lesioni a meno di 1.5 cm di profondità e perilesionale nelle lesioni più profonde; per queste ultime il volume della dose somministrata (abituamente 0.2 cc) è stato portato a 0.4 cc. Sono state quindi eseguite acquisizioni dinamiche e statiche tardive, comprensive di proiezioni oblique e laterali sotto gammacamera. In caso di mancata visualizzazione del LS, evenienza verificatasi solo per iniezioni

profonde, si è proceduto alla iniezione superficiale del radiocomposto. La localizzazione delle lesioni non palpabili è stata eseguita sotto guida ecografica.

L'esame istologico definitivo del LS ha compreso almeno 60 sezioni colorate con ematossilina-eosina e lo studio immunocitochimico con citocheratine in caso di negatività al metodo standard; la risposta è stata sempre disponibile entro 72 ore dall'intervento chirurgico.

Tutte le pazienti sono state informate dei vantaggi e dei possibili rischi che la metodica comporta e hanno sottoscritto un consenso informato esclusivamente dedicato alla biopsia del LS. Dopo l'intervento e le eventuali terapie complementari è stato consigliato a tutte le donne un follow-up a cadenza semestrale comprensivo di esame clinico dell'ascella e di ecografia ascellare in caso di linfadenopatia allo scopo di rilevare eventuali riprese di malattia.

Risultati

L'accuratezza diagnostica nell'individuazione del LS è stata del 99,1%. Solo 2 linfonodi sono risultati non captanti. In 15 pazienti con debole o assente captazione del LS è stata associata l'iniezione preoperatoria del colorante vitale. Nel 34% dei casi si sono evidenziati 2 LS mentre nel 7% erano 3 i linfonodi radiocaptanti.

146 pazienti (68,2%) hanno avuto l'intervento di quadrantectomia; il LS è stato asportato attraverso la stessa incisione quando la sede del tumore era nel quadrante supero-esterno mentre per le altre localizzazioni è stata preferita una incisione ascellare trasversale di 2 cm di ampiezza. In 68 casi (31,8%) è stata eseguita la mastectomia radicale e nel 53% si è proceduto su richiesta delle donne alla ricostruzione protesica immediata.

Negli ultimi mesi alcuni interventi di biopsia del LS (21 casi) sono stati eseguiti in anestesia locale in regime di day surgery associando anche la biopsia escissionale del tumore primitivo nelle pazienti con esame citologico dubbio (C4) con successivo intervento in anestesia generale solo in caso di positività del LS e della lesione mammaria.

In 183 casi (86%) la neoplasia era un carcinoma infiltrante, in 24 (11%) si trattava di DCIS esteso o con focolai di microinfiltrazione mentre in 7 pazienti (3%), portate al tavolo operatorio con esame citologico su agobiopsia C4, la neoplasia primitiva si è rivelata all'esame istologico definitivo un adenoma in 4 casi e una "radial scar" nei restanti 3.

In 62 casi il LS è risultato metastatico e in 17 si trattava di micrometastasi. Queste donne sono state trattate con dissezione ascellare differita dei tre livelli linfonodali ampliando la precedente incisione biptica. In 6 casi con LS sede di cellule tumorali isolate, in accordo con le recenti opinioni, la dissezione ascellare non è stata eseguita.

Il linfonodo sentinella è risultato il solo linfonodo positivo in 50 su 62 donne con linfonodi ascellari metastatici (80,6%). Le dissezioni ascellari sono diminuite di oltre il 70% in poco più di quattro anni, dalle teoriche 214 a 62.

Discussione

La più grave morbidità di un intervento al seno è sicuramente quella causata dalla linfadenectomia ascellare. Questo intervento deve essere eseguito in anestesia generale, richiede una più prolungata ospedalizzazione, procura una significativa morbidità postoperatoria e circa il 15% di complicanze a lungo termine, linfedema e limitazione funzionale dell'arto omolaterale ^{4,5,6}.

La biopsia del LS si è affermata come l'alternativa chirurgica mininvasiva alla dissezione ascellare (DA) nella stadiazione del cancro della mammella, identificando le donne con linfonodi positivi che si avvantaggiano della DA, risparmiando a quelle con linfonodi negativi un intervento praticamente inutile. I primi risultati di recenti trial prospettici riportano l'effettiva diminuzione della morbidità postoperatoria dopo biopsia del LS in confronto con la DA completa ^{6,10,12}.

Il concetto di biopsia del linfonodo sentinella si basa su due semplici principi: l'esistenza di un prevedibile e attendibile drenaggio linfatico verso i linfonodi regionali e la funzione di filtro per le cellule neoplastiche del primo linfonodo. L'ampia diffusione della biopsia del linfonodo sentinella nella pratica clinica ha rapidamente fornito dati sufficienti a dimostrare che la disseminazione linfatica avviene in modo sequenziale e che l'identificazione, la biopsia e l'esame istologico del linfonodo sentinella permettono di predire la situazione dell'intera stazione linfonodale ^{7,8}.

La teoria di Halsted considera il cancro della mammella come una malattia inizialmente localizzata e con un progressivo pattern di diffusione che giustifica un trattamento chirurgico aggressivo. Secondo Fisher e altri autori invece il cancro si presenta come una malattia sistemica fin dall'esordio e l'interessamento linfonodale viene considerato un marker di malattia sistemica e un mezzo di stadiazione per selezionare le pazienti al trattamento adiuvante ⁷.

La biopsia del LS appare quindi come un ritorno alla filosofia Halstediana anche se la chirurgia mammaria ha un trend sempre più deciso verso la terapia conservativa; in realtà la verità probabilmente sta in mezzo e il cancro della mammella si può presentare in diverse forme (teoria dello spettro di ipotesi di Hellman) in rapporto alla crescita e alla invasione neoplastica. Le metastasi linfonodali possono essere il solo sito di diffusione, specialmente nei tumori di piccole dimensioni, o un segno di malattia a distanza ¹¹.

Dalla fine del 1999 numerosi studi hanno riportato i risultati della biopsia del LS validati dal supporto della contemporanea dissezione ascellare nelle donne con cancro della mammella. Il LS è stato identificato nel 90% dei casi, selezionando correttamente il 93% delle pazienti con linfonodi ascellari positivi ed è il solo linfonodo positivo nel 47% di queste ^{8,9}. Attualmente un numero sempre crescente di chirurghi non esegue la dissezione ascellare se il linfonodo sentinella è negativo. Tuttavia

nonostante il debutto nettamente incoraggiante, la biopsia del LS è un intervento nuovo con una ben definita curva di apprendimento che non può essere ignorata e soprattutto coinvolge più figure professionali, medico nucleare, chirurgo, patologo ^{10,11}.

Le tecniche pertinenti a queste specialità sono in costante evoluzione e alcuni di questi aspetti sono oggetto di dibattito. Un recente lavoro del gruppo di Giuliano dimostra che l'incidenza di linfonodi sentinella metastatici è più alta nelle pazienti in cui la diagnosi preoperatoria del tumore mammario è stata effettuata con agoaspirato con ago sottile e con core biopsy. L'ipotesi, proposta anche da altri studi, è che le tecniche diagnostiche preoperatorie sul tumore della mammella possono influire sull'incidenza di metastasi linfonodali ¹².

Altre domande rimangono ancora senza risposta: le donne con linfonodo sentinella negativo possono evitare con sicurezza ulteriori interventi sull'ascella? nel DCIS è corretto e utile eseguire lo studio del LS? qual'è il significato clinico delle micrometastasi?

Il numero di recidive ascellari nelle donne che hanno eseguito la biopsia del LS è attualmente trascurabile e l'incidenza è la stessa che si verifica dopo dissezione ascellare, l'1% o meno ¹¹. Il dato è soddisfacente anche se influenzato dal ricorso sistematico a terapie adiuvanti sistemiche. Gli studi paralleli di chirurgia "senza ascella" dimostrano infatti un tasso di recidive ascellari minore della percentuale attesa di N+, che significa che le terapie adiuvanti negativizzano clinicamente e forse biologicamente e anche che le poche recidive saranno più lontane nel tempo ¹³.

La CC di Philadelphia non ha raccomandato l'impiego della biopsia del LS nei casi di DCIS di piccole dimensioni, diagnosticati solo mammograficamente o incidentalmente. Lo studio del LS ha invece un ruolo emergente nei casi di DCIS di maggiori dimensioni con massa palpabile per i quali può essere eseguita la mastectomia. In questi casi sono possibili focolai di microinvasione non sempre riscontrabili alla biopsia preoperatoria e causa di possibili metastasi ascellari. Il 19-36% delle donne con diagnosi di DCIS alla biopsia preoperatoria avevano focolai di infiltrazione all'esame istologico definitivo e l'esecuzione della biopsia del LS contestualmente all'intervento chirurgico avrebbe evitato un secondo intervento ^{14,15}.

L'incidenza di micrometastasi nei linfonodi ascellari oscilla dal 9 al 46% nelle varie casistiche: non esiste una sostanziale uniformità nella definizione di micrometastasi anche se la VI edizione della classificazione TNM adottata all'inizio del 2003 tende a considerare tali gli agglomerati di cellule tumorali compresi tra 0.2 e 2 mm mentre le localizzazioni di dimensioni inferiori a 0.2 mm vengono interpretate in modo del tutto arbitrario come cellule tumorali isolate (Itc). Al di là di questo, il significato clinico delle micrometastasi non è ancora chiaro mentre lo è il fatto che le loro implicazioni sulla chemioterapia adiuvante e sulla terapia ormonale devono

essere presto conosciute. Le micrometastasi sembrano avere un andamento sfavorevole sulla sopravvivenza e sulle recidive a distanza in alcuni studi ma non in altri. L'International Breast Cancer Study, il più ampio studio sulle micrometastasi eseguito ad oggi, dimostra che l'intervallo libero di malattia e la sopravvivenza globale diminuiscono in modo significativo in presenza di micrometastasi ad un follow-up di 6 anni ¹⁴.

Un'altro problema attuale nella scelta del trattamento del cancro della mammella è se eseguire o meno la dissezione ascellare in presenza di micrometastasi o cellule tumorali isolate nel linfonodo sentinella. Un recente lavoro dell'European Working Group for Breast Screening Pathology dimostra come per definire il corretto valore predittivo di queste localizzazioni linfonodali sia necessario giungere ad una diagnosi anatomopatologica di riferimento per le lesioni metastatiche del LS, valutando in modo uniforme la preparazione del materiale, la tecnica diagnostica utilizzata e i metodi di refertazione. I risultati dello studio mostrano che la maggior parte delle Unità di Anatomia Patologica coinvolte (382 in tutta Europa) utilizzano linee guida interne e solo pochi Centri fanno riferimento a linee guida nazionali. È comunque necessario ottenere una standardizzazione delle metodiche di preparazione istologica del LS e della diagnosi prima di poter dire come andrebbero trattate le pazienti con lesioni metastatiche minime del LS ^{17,18,19,20}.

Certo non pretendiamo di dare risposte alle domande ancora aperte che dovranno venire dai risultati dei numerosi trial clinici iniziati a cavallo del millennio, ALMANAC, AMAROS, ACOSOG e altri.

Tuttavia l'esperienza maturata ha portato nel tempo a standardizzare le procedure e per contro a modificare certi comportamenti: infatti se da una parte è nostro convincimento che l'unico reale vantaggio dell'associazione colorante vitale-isotopo sia quello di facilitare il prelievo del LS soprattutto nei casi di scarsa captazione linfonodale, dall'altra l'esame istologico al criostato del LS per garantire la necessaria accuratezza diagnostica si è rivelato nella nostra serie iniziale una metodica troppo dispendiosa in termini di costi, tempi e impiego di personale. In una discreta percentuale di casi inoltre l'identificazione con l'immunoistochimica di micrometastasi del LS ha richiesto la DA differita con annullamento del beneficio per la paziente; inoltre l'incidenza di falsi negativi intraoperatori riportata in letteratura va dal 10 al 30% cosa che sconsiglia ulteriormente il ricorso all'esame intraoperatorio ²⁰. Per evitare alle pazienti un secondo intervento chirurgico in anestesia generale abbiamo eseguito negli ultimi mesi la biopsia del LS in anestesia locale in regime di Day surgery che ha consentito di eseguire lo studio completo del linfonodo all'esame istologico definitivo con successivo intervento in anestesia generale solo in caso di positività del LS. Per contro abbiamo osservato nel secondo periodo un modesto aumento (3 casi) di flogosi e cellulite dopo linfadenectomia differita probabilmente dovuta alla chirurgia eseguita in area non più sterile.

In conclusione si può affermare che l'elevato valore predittivo del linfonodo sentinella e il basso numero di falsi negativi sono stati ampiamente documentati in varie casistiche cliniche. Il vero rischio legato alla metodica del LS non è il possibile misconoscimento di metastasi presenti in altri linfonodi ascellari ma la possibilità di sovra-stadiare la malattia. Tale overstaging è dovuto all'elevato numero di metastasi e in particolare di micrometastasi che vengono identificate grazie all'accurata analisi del linfonodo sentinella con le diverse tecniche utilizzate.

Rimane argomento di controversia se sia prognosticamente più importante la dimensione di un accumulo metastatico (micrometastasi e cellule tumorali isolate) o la metodica di individuazione (ematossilina ed eosina o immunoistochimica). Come rimangono ancora irrisolte altre questioni; quale sia per esempio la conseguenza clinica di non eseguire la dissezione ascellare in pazienti con linfonodo sentinella metastatico e ancora se eseguire la dissezione ascellare in pazienti con micrometastasi del linfonodo sentinella o con cellule tumorali isolate o con depositi tumorali evidenziati con una metodica diversa dalle colorazioni standard.

Allo stato attuale la biopsia del linfonodo sentinella rimane comunque una tecnica valida che ha consentito a molte donne con tumore della mammella di evitare la dissezione ascellare senza compromettere il controllo locale e una accurata stadiazione della malattia.

Riassunto

PREMESSA: La biopsia del linfonodo sentinella si è affermata come l'alternativa chirurgica mininvasiva alla dissezione ascellare nella stadiazione del cancro della mammella. La metodica identifica le donne con linfonodi positivi che si avvantaggiano della dissezione ascellare, risparmiando a quelle con linfonodi negativi un intervento praticamente inutile.

SCOPO: In questo lavoro viene riportata l'esperienza multidisciplinare dello studio del linfonodo sentinella iniziata quasi 5 anni fa nell'UO di Chirurgia dell'Azienda USL di Imola in collaborazione con i Colleghi della Radiologia, dell'Anatomia Patologica e della Medicina Nucleare.

MATERIALI E METODI. Nel periodo Aprile 2000-2004 la biopsia del linfonodo sentinella è stata eseguita 214 volte in 209 donne (5 erano tumori bilaterali). L'identificazione del linfonodo sentinella è stata sempre eseguita con metodo immunoscintigrafico; in 15 casi è stata associata l'iniezione di colorante vitale nel derma sovrastante la lesione neoplastica. L'esame istologico definitivo del LS ha compreso almeno 60 sezioni colorate con ematossilina-eosina e lo studio immunocitochimico con citocheratine in caso di negatività al metodo standard.

RISULTATI: L'accuratezza diagnostica nell'individuazione del linfonodo sentinella è stata del 99.1%. In 62 casi il LS è risultato metastatico e in 17 si trattava di micro-

metastasi. In 6 casi con linfonodo sentinella sede di cellule tumorali isolate, in accordo con le recenti opinioni, la dissezione ascellare non è stata eseguita. Il linfonodo sentinella è risultato il solo linfonodo positivo in 50 su 62 donne con linfonodi ascellari metastatici (80.6%). Le dissezioni ascellari sono diminuite di oltre il 70% in poco più di quattro anni, dalle teoriche 214 a 62.

CONCLUSIONI: Allo stato attuale la biopsia del linfonodo sentinella rimane una tecnica valida che consente a molte donne con tumore della mammella di evitare la dissezione ascellare senza compromettere il controllo locale e una accurata stadiazione della malattia.

Bibliografia

- 1) Verdecchia A, Micheli A, Gatta G: *Survival of cancer patients in Italy. The ITACARE study*. Tumori, 1997; 83.
- 2) Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J: *Survival of cancer patients in Europe. The Eurocare Study*. Lyon; IARC Scientific Publications, 1995; 132.
- 3) Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, Leight G, Winer EP: *Complication of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey*. Cancer, 1998, 83:1362-368.
- 4) Roses DF, Brooks AD, Harris MN, Shapiro RL, Mitnick J: *Complication of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast*. Ann Surg, 1999; 230:194-201.
- 5) Leidenius M, Leivonem M, Vironem J, von Smitten K: *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(1):23-31.
- 6) 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, Gennai R: *A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer*. N Engl J Med, 2003; 349:546-53.
- 7) Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M: *The accuracy of clinical node staging and limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast*. Surg Gynecol Obstet, 1981; 152:765-72.
- 8) Sandrucci S, Casalegno Sorba P, Percivale P, Mistrangelo M, Bombardieri E, Bertoglio S: *Sentinel lymph node mapping and biopsy for breast cancer: A review of the literature relative to 4791 procedures*. Tumori, 1999; 85:425-34.
- 9) Swartz GF, Giuliano AE, Veronesi U and the Consensus Conference Committee: *Proceedings of the Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22 2001 Philadelphia, PA, USA*. The breast J, 2002; 8:126-38.
- 10) Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE, ALMANAC Trialists Group: *The learning curve in sentinel node biopsy: The ALMANAC experience*. Ann Surg Oncol, 2004; 11(2 suppl):2115-155.
- 11) Simmons RM: *Review of sentinel lymph node credentialing: How many cases are enough?* J Am Coll Surg, 2001; 193:206-9.
- 12) Giuliano AE, Haigh PI, Brennan M, Hansen NM, Kelly 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; 18:2553-559.
- 13) Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, Newmwn LA, Bresling TM, Ames FC, Ross MI: *Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy*. Ann Surg, 1999; 230:72-78.
- 14) *The UK NHS Breast Screening Programme 2001/2 statistics* (<http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen>). Accessibility verified October 20, 2005.
- 15) Klauber- DeMore N, Tan Lk, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen PI, Heerdt AS, Montgomery LL, Paglia M, Petrek JA, Cody HS, VanZee KJ: *Sentinel lymph node biopsy: Is it indicated in patients with high-risk DCIS or DCIS with microinvasion?* Ann Surg Oncol, 2000; 7:636-42.
- 16) International (Ludwig) Breast Cancer Study Group: *Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers*. Lancet, 1990; 335:1565-568.
- 17) Cserni G, Bianchi S, Boecker W, Decker T, Lacerda M, Rank F, Wells CA; European Working Group for Breast Screening Pathology: *Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells*. Cancer, 2005; 103(2):358-67.
- 18) Fadare O: *Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells*. Cancer, 2005; 104(3):663-64.
- 19) Tan YY, Wu CT, Fan YG, Hwang S, Ewing C, Lane K, Esserman L, Lu Y, Treseler P, Morita E, Leong Sp: *Primary tumor characteristic predict sentinel lymph node macrometastasis in breast cancer*. Breast J, 2005; 11(5):338-43.
- 20) Weiser MR, Montgomery LL, Susnik B, Borgen PI, Cody HS: *Is routine intraoperative frozen section of sentinel lymph nodes in breast cancer patients worthwhile?* Ann Surg Oncol, 2000; 7:651-655.

Commento

Commentary

Prof. AURELIO PICCIOCCHI
Ordinario di Chirurgia Generale
Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

La metodica del linfonodo sentinella (LS) applicata al trattamento delle neoplasie mammarie è ormai acquisizione certa della chirurgia senologica.

Il lavoro dei Colleghi di Imola e Ravenna conferma questa considerazione ed offre un'ulteriore prova, sempre che ve ne fosse bisogno, della validità della metodica. Il lavoro fa inoltre riflettere su come la metodica stessa sia andata diffondendosi con grande rapidità. Consentendo a tanti Gruppi di raccogliere esperienze numeriche assai consistenti anche in tempi relativamente brevi e con risultati eccellenti in termini di percentuali falsi negativi.

L'ampia casistica, che conferma l'esperienza del Gruppo, consente agli AA un'intelligente ed approfondita analisi dei problemi ancora aperti in tema di LS. Se un piccolo appunto può farsi alla completezza del lavoro è quello di avere appena sfiorato l'argomento della tecnica di individuazione del LS, da loro pressochè sempre eseguita con il metodo di immunoscintigrafia. A questo proposito vi è però da dire che un ostacolo alla diffusione del metodo sta nella difficoltà di molti Gruppi, specie nelle strutture più periferiche, di disporre e di utilizzare il tracciante radioattivo e, ancora di più, di disporre di un Servizio di Medicina Nucleare. Nel senso della semplificazione e quindi della diffusione della metodica va certamente l'identificazione del LS con il colorante vitale; è vero il metodo richiede una più lunga curva di apprendimento ma è altrettanto vero che si tratta di un sistema economico ed ubiquitariamente disponibile. Sicuramente in letteratura la tecnica immunoscintigrafica è quella più largamente rappresentata ma sempre più spesso compaiono articoli, pubblicati anche su riviste assai qualificate, nei quali i risultati ottenibili con le due metodiche sono sostanzialmente sovrapponibili.

Sentinel node (SN) strategy is nowadays a consolidated technique for breast cancer surgery. This paper confirms this claim and offers a further proof, as if necessary, of the effectiveness of this technique. The paper also gets us to think about the fast spreading of this technique which offers the chance to collect a great number of cases in a short time, with excellent results in terms of decreasing false-negative percentage.

The large report of cases of the Authors, that confirms the experience of the group, permits to them an intelligent and deep analysis of the still open questions about SN. If a little remark can be done to the completeness of this study, it refers to the poor description of their technique of identification of the SN, always performed with immuno-scintigraphy. About this, we must but say that an obstacle to the spreading of this method consists in the difficulty, for many groups, and especially in the less central structures, to be equipped and then to be able to take advantages of the radioactive tracers as well as, therefore, to have a Nuclear Medicine Service to refer to. Aiming to a simplification and then of a larger diffusion of this method, the identification of the SN with vital dye can also be used: in spite of a longer needed learning curve of this last method, it is more inexpensive and feasible anywhere.

The immuno-scintigraphic technique is certainly the more referred in literature, but even more frequently papers are published, even in the more diffuse surgical magazines, that show results substantially superimposable between this two methods.