

La biopsia del linfonodo sentinella nella chirurgia del carcinoma della mammella

Sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery

Mario Taffurelli¹

¹ *Direttore Chirurgia Generale. Responsabile Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale carcinoma mammella. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi. Alma Mater Studiorum-Università di Bologna*

Abstract

Axillary lymph node status is one of the most reliable prognostic factors of long-term survival in breast cancer surgery. Metastatic involvement of the axillary lymph nodes is also crucial in the decision making of potentially useful adjuvant treatment. Until the last decade, Axillary Lymph Nodes Dissection (ALND) was performed in order to obtain the regional lymphatic system staging. In case of non-metastatic spread, that kind of surgery was limited only to this purpose; no further oncological benefits were obtained and the patients were exposed to several comorbidities affecting this type of surgery. Complications after ALND are reported in 15-30% of cases. They are well known and range from early bleeding, infection, symptomatic nerve damage, and longstanding limb lymphoedema with an incredible impairment of the quality of life.

The Sentinel Lymph Node (SLN) theory holds that the SLNs are the first nodes draining lymph from an anatomic region (i.e. the breast) where metastatic disease will most likely to be found. If that node is found to be cancer free, the entire lymphatic system is likely to be cancer free; if it is metastatic, there is an elevated chance of finding more metastatic nodes. Thanks to the application of this hypothesis, several patients over the last 10-15 years have avoided unnecessary major demolitive surgery. To obtain accurate evaluation of the SLN a multidisciplinary dedicated team is necessary. This procedure has been internationally validated and the false negative rate is nowadays less than 5% when performed by expert hands. Dedicated breast surgeons working in a high-volume centres are necessary to reach satisfactory confidence in performing this very specialised procedure in order to obtain an accurate staging. The number of women presenting to the breast oncology units is continuously increasing and the implementation of screening programs has been crucial in detecting numerous patients (more than 75%) with early disease and non-metastatic axillary lymph nodes. The practice of the SLN is clearly able to offer those patients an accurate staging with low comorbidities, preserving their quality of life.

Keywords

Breast cancer; Sentinel lymph node; Quality of life

Corresponding author

Prof. Mario Taffurelli
E-mail: mario.taffurelli@aosp.bo.it

Disclosure

L'Autore dichiara di non avere conflitti di interesse in merito ai temi trattati nel presente articolo

Introduzione

La presenza di metastasi ascellari nel carcinoma della mammella rappresenta ancora oggi uno dei parametri prognostici più importanti e il punto di riferimento, accanto ai parametri biopatologici della neoplasia, per le decisioni sul trattamento adiuvante postchirurgico.

Nessun esame di *imaging* (ecografia, TC, RMN, PET) è in grado di predire l'esatto stato dei linfonodi ascellari, per cui questo importante parametro è valutabile solo con l'esame istologico. Pertanto la rimozione di tutti i linfonodi ascellari e il loro esame istologico definiscono con precisione questo importante dato.

La dissezione ascellare radicale, che ha rappresentato fino a 10 anni fa lo standard nel trattamento chirurgico del carcinoma mammario, è però gravata da sequele insite nella tecnica che possono ridurre la qualità di vita della paziente: da parestesie che colpiscono il braccio omolaterale fino all'80% dei casi, a riduzione della forza in oltre il 50%, per arrivare alla complicanza più temibile, il linfedema, che, se consistente (dal 5 al 15% dei casi), riduce sensibilmente e definitivamente l'uso dell'arto anche nei lavori più semplici.

Il carcinoma della mammella è un tumore molto frequente nei Paesi industrializzati: colpisce circa una donna su 9 nel corso della vita e ha un'incidenza particolarmente elevata anche in età lavorativa. Oggi, grazie alla diagnosi precoce, dovuta principalmente all'attuazione dei programmi di *screening* organizzati e alla sensibilizzazione delle donne verso questa neoplasia, giunge all'osservazione chirurgica un elevato numero di pazienti con neoplasie di piccole dimensioni, spesso non palpabili, ove la probabilità di reperire linfonodi metastatici non supera il 20-25% dei casi. La presenza di metastasi ascellari è infatti direttamente proporzionale alle dimensioni della neoplasia. Sottoporre ogni caso alla dissezione ascellare significherebbe quindi reperire, nel 75% circa dei casi, tutti i linfonodi istologicamente negativi. La dissezione ascellare ha infatti un ruolo fondamentalmente stadiale e nessun impatto prognostico, in caso di linfonodi non metastatici. Questa alta percentuale di pazienti otterrebbe sì una stadiazione corretta, ma subirebbe tutte le sequele della dissezione ascellare, senza vantaggi prognostici.

La biopsia del linfonodo sentinella consente oggi di stadiale efficacemente il parametro N senza gravare sulla qualità di vita della donna perché, in caso di linfonodo negativo, tutti gli altri linfonodi ascellari possono con assoluta tranquillità essere conservati [1], non incidendo quindi, se non in maniera minima, sulla funzionalità e sulla sensibilità dell'arto omolaterale alla neoplasia. La biopsia del linfonodo sentinella consente oggi di potere chiaramente discriminare le pazienti che necessitano della dissezione ascellare radicale da quelle ove è possibile evitarla.

La biopsia del linfonodo sentinella

Il linfonodo sentinella

Per linfonodo sentinella si intende il primo, o i primi, linfonodi che drenano la linfa dall'area tumorale della mammella sede della neoplasia. Questa definizione anatomica ha un'estensione anche funzionale: il linfonodo sentinella infatti risulta essere il linfonodo ove è più probabile reperire cellule metastatiche. Per tale motivo può essere localizzato in ogni livello ascellare anche se più frequentemente si reperisce nel primo, medialmente alla vena toracica laterale e in vicinanza al nervo intercosto-brachiale.

Numerosi studi, risalenti alla metà degli anni '90, hanno chiaramente dimostrato la validità della metodica: questi studi di validazione condotti in numerosi Centri [2-6] consistevano nell'identificare il linfonodo sentinella, asportarlo e contestualmente eseguire una dissezione ascellare radicale. Il dato istologico del linfonodo sentinella veniva analizzato assieme a quelli degli altri linfonodi non sentinella

per verificare l'attendibilità della metodica. Se il linfonodo sentinella risultava negativo, anche gli altri linfonodi del cavo ascellare lo dovevano essere. In caso di una sua positività, altri linfonodi potevano essere metastatici, così come la metastasi poteva trovarsi solo nel sentinella e tutti gli altri potevano risultare negativi. Questi studi di corrispondenza hanno chiaramente dimostrato che l'accuratezza diagnostica della metodica si aggirava attorno al 95-98% (linfonodo sentinella negativo, altri linfonodi non sentinella negativi). In caso di negatività, quindi, del linfonodo sentinella tutti gli altri linfonodi potevano essere lasciati nell'ascella evitando le sequele della dissezione. Se il linfonodo sentinella risultava metastatico erano presenti altri linfonodi metastatici nel 40% circa dei casi e pertanto si doveva procedere alla dissezione ascellare.

Dagli inizi degli anni 2000 la metodica ha incominciato a prendere piede in tutto il mondo e si è rapidamente diffusa soprattutto nei Centri ad alto volume di patologia mammaria. La diffusione è stata rapida e inarrestabile e oggi è considerata una metodica imprescindibile per chiunque si appresti a operare una neoplasia mammaria.

Indicazioni

Attualmente la biopsia del linfonodo sentinella è indicata in tutti i carcinomi infiltranti della mammella, con diagnosi citologica o microistologica accertata preoperatoriamente (C5-B5) soprattutto se di diametro contenuto entro i tre centimetri (la maggior parte quindi delle neoplasie osservate) con linfonodi ascellari clinicamente negativi. In caso di linfonodi ascellari clinicamente dubbi, è opportuno procedere con un esame citologico dell'ago aspirato ecoguidato del o dei linfonodi sospetti e, in caso di negatività citologica, procedere alla metodica senza eseguire una dissezione ascellare d'emblée. La metodica non trova indicazione invece nei carcinomi infiammatori. Nel carcinoma duttale *in situ* diagnosticato preoperatoriamente con una *core-biopsy* trova indicazione solo se vi è un consistente rischio di reperire all'esame istologico definitivo focolai di microinvasione o nei casi in cui il trattamento del carcinoma intraduttale preveda una mastectomia.

Le indicazioni si sono modificate nel tempo. Nei primi anni, quando ancora la metodica era in corso di validazione, prevaleva un atteggiamento prudentiale, anche perché non erano ancora stati pubblicati i trial randomizzati sull'equivalenza nella sopravvivenza fra chi era sottoposto alla dissezione ascellare o alla biopsia del linfonodo sentinella [1,7,8].

Nel 2001 la *Consensus Conference* di Filadelfia poneva precise controindicazioni, in particolare nei carcinomi multifocali e multicentrici, nelle donne in gravidanza, dopo pregressa chirurgia sulla mammella (nodulectomie o quadrantectomie diagnostiche), dopo interventi di chirurgia plastica, dopo chirurgia ascellare e dopo chemioterapia neoadiuvante [9]. Rimaneva da definire il ruolo della biopsia del linfonodo sentinella nei carcinomi duttali *in situ*.

La più recente *Consensus Conference* dell'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO, 2005) [10] ha invece rivisto le indicazioni sulla base di numerosi studi retrospettivi che nel frattempo erano comparsi in letteratura: tali indicazioni si sono estese anche a neoplasie multicentriche, dopo chirurgia mammaria pregressa o dopo interventi di chirurgia plastica, mantenendo un atteggiamento prudentiale nelle pazienti gravide. Non ancora ben definito rimane invece il ruolo della biopsia del linfonodo sentinella dopo chemioterapia neoadiuvante e su questo tema in particolare rimangono alcune incertezze dovute alla mancanza di trial randomizzati. Gli studi retrospettivi invece sembrerebbero confermarne il ruolo anche in questo *setting* di pazienti [11,12], soprattutto alla conclusione della chemioterapia, al momento dell'intervento chirurgico definitivo. Tali indicazioni sono state anche adottate a livello nazionale e assunte dalla FONCaM (Forza Operativa Nazionale contro il Carcinoma della Mammella), che oggi rappresenta in Italia la più autorevole istituzione per la diffusione di linee guida in questo settore della patologia [13].

Anche nel carcinoma della mammella maschile la tecnica è stata impiegata con buoni risultati sulla fattibilità, benché manchino studi randomizzati.

Come identificare il linfonodo sentinella

Per identificare il linfonodo sentinella esistono fondamentalmente due metodiche che possono essere anche applicate contemporaneamente.

La prima consiste nell'iniettare in sede subdermica, in corrispondenza della neoplasia, una piccola quantità (0,2 ml circa) di un colorante vitale linfotropo (Patent Blue-V) 20 minuti circa prima dell'intervento chirurgico. Grazie a un morbido massaggio della zona inoculata il colorante progredirà, attraverso le vie linfatiche, e andrà a localizzarsi nel linfonodo sentinella che verrà facilmente identificato per la differenza di colorazione rispetto agli altri linfonodi del cavo ascellare. Tale metodica ha dei limiti: innanzitutto vi possono essere problemi di migrazione del colorante che rendono impossibile il reperimento (*detection rate* del 70-80% circa) e, nel caso di difficoltà con prolungamento dei tempi chirurgici, può avvenire un passaggio del colorante a più linfonodi, rendendo la metodica poco affidabile. Ha però il vantaggio di poter essere eseguita in qualsiasi Centro, immediatamente prima dell'intervento, in qualsiasi sala operatoria, senza la necessità di un servizio di Medicina Nucleare presente in quell'ospedale.

La seconda metodica consiste invece nell'iniettare o in sede subdermica o in sede perilesionale una piccola quantità (0,2 ml) di un isotopo radioattivo (tecnezio 99 m) veicolato da microparticelle di albumina di calibro tale da consentire il passaggio attraverso i vasi linfatici afferenti del linfonodo, ma di non poter uscire dai vasi linfatici efferenti (anatomicamente più piccoli). Tale inoculo avviene almeno due ore prima dell'intervento, che deve essere eseguito entro le 24 ore, pena la perdita quasi completa della radioattività del linfonodo (e quindi l'impossibilità di reperirlo). L'inoculo viene eseguito da un medico nucleare che verifica con una linfoscintigrafia ascellare la migrazione del tecnezio dalla sede inoculata nella mammella al o ai linfonodi sentinella. La linfoscintigrafia è particolarmente utile proprio per verificare quanti linfonodi ascellari drenano l'area tumorale e preparare il chirurgo all'asportazione di uno o più linfonodi (la media di linfonodi sentinella è circa 1,5). In sala operatoria, un'apposita sonda atta a rilevare le radiazioni emesse dall'isotopo indirizzerà l'operatore all'identificazione del o dei linfonodi sentinella. Il medico nucleare che esegue l'iniezione deve essere dedicato alla metodica e dal livello della sua esperienza dipende la buona riuscita di una corretta biopsia del linfonodo sentinella.

Le due metodiche di rilevazione possono essere abbinate nella medesima paziente e ciò facilita l'identificazione del linfonodo sentinella colorato e radioattivo soprattutto nei primi casi operati, quando il chirurgo non possiede una adeguata esperienza. L'abbinamento delle metodiche può essere preso anche in considerazione da un chirurgo già esperto, in casi particolari, per ridurre il numero di falsi negativi. L'uso del colorante infatti consente di evidenziare anche la via linfatica che dalla mammella porta al linfonodo sentinella: in caso di metastasi massiva di quest'ultimo può succedere che l'isotopo, arrivato al linfonodo e non potendo penetrarvi perché occupato da cellule tumorali, prenda un'altra via linfatica, verso un linfonodo non sentinella non metastatico, creando così un falso negativo. Se si è inoculato anche il colorante, il chirurgo troverà una via linfatica colorata che termina in un linfonodo non radioattivo e questo l'indurrà ad asportarlo comunque (il vero sentinella) invece di asportare un linfonodo radioattivo non in connessione con una via linfatica colorata (il falso sentinella).

Cosa fare se il linfonodo sentinella risulta positivo?

Per linfonodo sentinella positivo si intendono tre possibilità:

- la presenza di una macrometastasi, ovvero di un agglomerato di cellule tumorali superiore ai 2 mm di diametro;
- la presenza di micrometastasi, ovvero di un *cluster* di cellule tumorali del diametro compreso fra 2 e 0,2 mm;
- la presenza di cellule tumorali isolate (*Isolated Tumor Cells*, ITC), ovvero di un agglomerato di cellule tumorali inferiore a 0,2 mm.

In presenza di macrometastasi, la probabilità di reperire altri linfonodi metastatici (linfonodi non sentinella) nel cavo ascellare è di circa il 40-50%, per cui tutte le linee guida attuali prevedono la dissezione ascellare radicale. Anche in caso di micrometastasi, per il consistente interessamento di linfonodi non sentinella (circa il 20%), le linee guida attuali pongono indicazione alla dissezione ascellare radicale [10,13].

Nel caso invece di cellule tumorali isolate, classificate nella classificazione patologica TNM come pN0, per un rischio decrescente di interessamento di altri linfonodi ascellari e per un significato prognostico incerto, apparentemente ininfluenza, attualmente, non trova indicazione l'asportazione degli altri linfonodi.

In caso di dissezione ascellare, quindi, per linfonodo sentinella macrometastatico o micrometastatico sorge il problema che nel 60% circa dei casi nella prima situazione e nell'80% (e più) nella seconda, gli altri linfonodi ascellari risultano tutti negativi e pertanto per la paziente l'utilità di questa dissezione si riduce da un punto di vista oncologico, con una possibile morbilità, quantitativamente non trascurabile, legata alla dissezione ascellare. Questo tema diventa particolarmente cocente, volendo migliorare il più possibile la qualità di vita della donna, riducendo le sequele di una dissezione ascellare inopportuna e non influente sulla prognosi. Per tale motivo sono stati creati numerosi nomogrammi di probabilità di rischio di linfonodi non sentinella metastatici, basati prevalentemente sulle caratteristiche della neoplasia e del tipo di interessamento del linfonodo sentinella, al fine di stratificare il rischio di metastasi in altri linfonodi non sentinella in caso di linfonodo sentinella positivo. Tali nomogrammi però non si sono rivelati altamente efficaci e soprattutto hanno dimostrato il difetto di una non completa riproducibilità, risultando quindi difficilmente applicabili e soprattutto poco esportabili al di fuori delle realtà che li hanno concepiti [14-17].

Sono stati inoltre disegnati dei trial randomizzati per verificare la reale necessità della dissezione ascellare nel caso di linfonodo sentinella positivo, basandosi su endpoint molto forti come il verificarsi di recidive ascellari, nei casi non sottoposti a dissezione ascellare, nonostante la positività del linfonodo sentinella, e la valutazione della sopravvivenza a distanza, globale e libera da malattia.

Uno di questi trial, lo Z0011 dell'*American College of Surgeons Oncology Group* [18,19] ha recentemente pubblicato i primi risultati su circa 900 pazienti, con neoplasie T1-T2 (fino a 5 cm di diametro), tutte con linfonodi clinicamente negativi e con linfonodo sentinella istologicamente positivo, a un follow-up di circa 6 anni (Tabella I).

Tipo di studio	Obiettivo	Pazienti arruolate	Intervento	Endpoint	Risultati
Studio di fase 3 di non inferiorità, condotto su 115 Centri. Periodo di arruolamento: maggio 1999-dicembre 2004	Determinare gli effetti di ALND completa sulla sopravvivenza delle pazienti con tumore al seno con metastasi nel SLN	Pazienti con diagnosi di tumore della mammella T1-T2 invasivo senza adenopatia palpabile e 1 o 2 linfonodi sentinella con metastasi	Pazienti sottoposte a chirurgia conservativa e radioterapia e randomizzate a ricevere solo l'exeresi del linfonodo sentinella (SLND, n = 446) o dissezione ascellare completa (ALND, n = 445)	Endpoint primario: sopravvivenza totale. Endpoint secondario: sopravvivenza libera da malattia	Dopo 6,3 anni di follow-up la sopravvivenza a 5 anni è risultata del 91,8% (95% CI = 89,1-94,5%) nel gruppo ALND e del 92,5% (95% CI = 90,0-95,1%) nel gruppo SLND. Sopravvivenza a 5 anni libera da malattia: 82,2% (95% CI = 78,3-86,3%) nel gruppo ALND e 83,9% (95% CI = 80,2-87,9%) nel gruppo SLND

Tabella I. Principali caratteristiche dell'*American College of Surgeons Oncology Group Z0011 trial* [19]

ALND = Axillary Lymph Node Dissection; CI = Confidence Interval; SLN = Sentinel Lymph Node

Il trial non ha dimostrato differenze statisticamente significative sia sulla ripresa di malattia locale sia sulla sopravvivenza nei due gruppi di pazienti, quelle sottoposte e quelle non sottoposte a dissezione ascellare. Un dato importante da sottolineare è che comunque quasi tutte le pazienti (oltre il 90%) di entrambi i bracci dello studio, dopo l'intervento chirurgico conservativo, erano state sottoposte a terapie adiuvanti sistemiche (ormono- e/o chemioterapia) e a radioterapia con campi tangenziali (che coinvolge anche parte dell'ascella) sulla mammella operata. A tali terapie, molto verosimilmente, si devono questi risultati di equivalenza fra i due bracci dello studio. Il dato però è molto interessante perché apre un nuovo scenario verso una chirurgia sempre meno demolitiva e invalidante, con un costante miglioramento della qualità di vita della donna, senza effetti negativi sulla sopravvivenza e con prospettive future, se i dati verranno confermati da altri studi e da un follow-up più lungo, di un ulteriore radicale mutamento nella chirurgia del carcinoma della mammella, in particolare per quanto riguarda la chirurgia ascellare.

Tecnica chirurgica e analisi intraoperatoria del linfonodo sentinella

La biopsia del linfonodo sentinella deve essere eseguita da chirurghi dedicati e che operino nel contesto di un percorso multidisciplinare dedicato alle neoplasie della mammella (*Breast Unit*, percorsi diagnostico-terapeutici) in collaborazione con altri professionisti dedicati. La buona riuscita della metodica, infatti, è direttamente proporzionale all'affiatamento e al reciproco scambio di informazioni fra i vari componenti del team, pena un alto tasso di falsi negativi, di non identificazione del (o dei) vero linfonodo sentinella e quindi un errore nella stadiazione di quel caso, con ripercussioni prognostiche negative per la paziente. Non può essere una metodica episodica, ma un chirurgo deve eseguire come minimo 50 biopsie/anno [13].

La metodica, nella maggior parte dei casi, viene eseguita contestualmente all'asportazione del tumore primitivo, o con chirurgia conservativa (quadrantectomia o ampia resezione parenchimale) o con mastectomia (il più delle volte seguita da ricostruzione immediata), quindi in anestesia generale. La biopsia del linfonodo sentinella può essere eseguita anche in una seduta operatoria precedente all'asportazione del tumore primitivo, di solito in anestesia locale. Questo allo scopo di analizzare il linfonodo con un esame istologico definitivo e quindi trattare successivamente la paziente con rimozione del tumore e



Figura 1. Una piccola incisione di circa 3 cm è sufficiente per accedere al cavo ascellare per la ricerca del linfonodo sentinella

contestuale dissezione ascellare nel caso di positività metastatica del linfonodo. Tale procedura prevede sempre due interventi separati, spesso psicologicamente mal tollerati dalla paziente, quando invece l'esame istologico intraoperatorio del linfonodo, nella stessa seduta operatoria per la rimozione del tumore, può consentire di trattare il caso con un unico atto chirurgico.

Una piccola incisione cutanea subito al di sotto del margine laterale del muscolo grande pettorale, nel punto di massima radioattività, indicata da una particolare sonda che rileva radiazioni gamma dedicata per questa chirurgia (chirurgia radioguidata), è sufficiente per l'accesso nel cavo ascellare, dopo aver inciso la fascia clavi-pettorale (Figura 1). Se la neoplasia si trova nel quadrante supero-esterno della mammella, è possibile utilizzare l'incisione eseguita per l'asportazione del tumore primitivo.

Con piccoli movimenti della sonda si identifica lo spot di radioattività che corrisponde al linfonodo sentinella; nel caso in cui si sia utilizzato, o da solo o in combinazione, il colorante vitale, il linfonodo apparirà di colore bluastro. Una volta identificato il linfonodo sentinella da asportare (Figura 2), con delicate manovre chirurgiche si identificano i poli vascolari che di solito vengono cauterizzati con pinza bipolare, seguendo l'accortezza di utilizzarla a distanza dal linfonodo per non determinare danni termici, che potrebbero ostacolare l'esame istologico, in particolare il rilevamento di micrometastasi. Il linfonodo va asportato intero, con capsula integra, possibilmente circondato da poco tessuto adiposo per facilitare il compito del patologo nella sua analisi, soprattutto se eseguita intraoperatoriamente. Particolare attenzione deve essere posta nell'isolare e preservare le strutture vascolo-nervose in prossimità del linfonodo sentinella come il nervo intercosto-brachiale e i vasi toracici laterali (Figura 3).

Dopo l'asportazione del linfonodo sentinella si verifica, sul campo operatorio, la sua radioattività (che di solito viene appuntata nel suo valore assoluto) (Figura 4). Si torna quindi con la sonda nel cavo ascellare per verificare l'assenza di radioattività residua, indice di presenza di altri linfonodi sentinella. Qui aiuta molto la linfoscintigrafia eseguita nella paziente nel preoperatorio che informa il chirurgo, prima dell'intervento, della presenza di uno o più linfonodi sentinella. In caso di presenza di altri spot significativi di radioattività (e quindi di altri linfonodi sentinella) si procederà alla loro rimozione, indicando al patologo, in base alla loro radioattività, qual è il primo (più radioattivo), il secondo, e così via. Se la metodica, in tutto il suo iter (inoculo da parte del medico nucleare, linfoscintigrafia, identificazione, esatta asportazione) è corretta, raramente i linfonodi sentinella sono più di tre per paziente. Nella maggior parte dei casi il linfonodo sentinella è unico, talvolta sono due, con una media, nelle



Figura 2. La sonda per chirurgia radioguidata identifica il linfonodo radioattivo

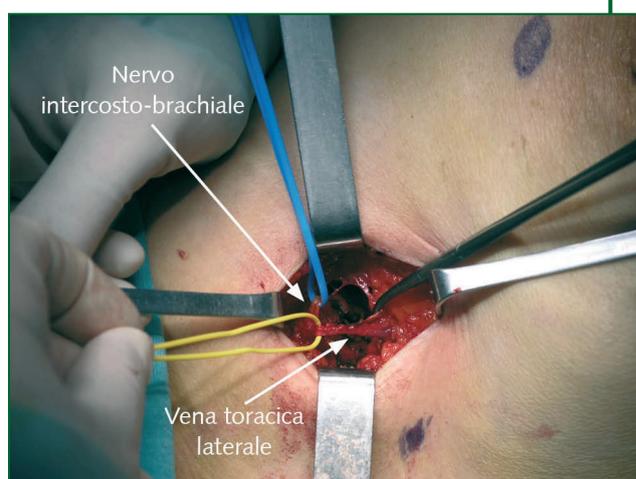


Figura 3. L'asportazione del linfonodo sentinella deve avvenire con la massima conservazione delle strutture nervose e vascolari del cavo ascellare

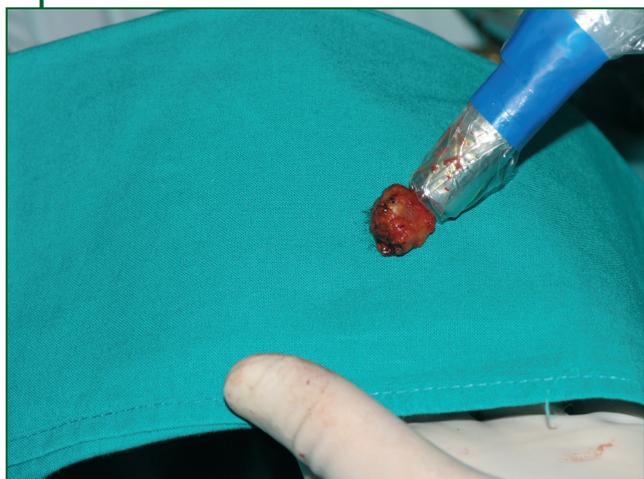


Figura 4. Verifica sul tavolo operatorio della radioattività del linfonodo asportato

mentale, perché consente nello stesso intervento di eseguire o meno la dissezione ascellare radicale che oggi trova indicazione, nella maggior parte dei casi, sia nelle macrometastasi sia nelle micrometastasi. L'esame istologico intraoperatorio del linfonodo sentinella può essere eseguito sull'intero linfonodo, utilizzando anche metodiche di immunohistochimica che consentono di diagnosticare anche le cellule tumorali isolate (ITC < 0,2 mm). Tale procedura però ha lo svantaggio di richiedere un tempo piuttosto lungo (circa 40-50 minuti per linfonodo) durante il quale la sala operatoria si ferma in attesa della risposta del patologo. Richiede inoltre un patologo, un tecnico di anatomia patologica e un laboratorio dedicati a tale metodica che in questo tempo non possono ovviamente svolgere altre attività. Poche realtà hanno la possibilità di avere risorse di questo tipo: la chirurgia della mammella si effettua in molti ospedali ove coesistono altre importanti patologie che necessitano giustamente di specifiche risorse. Proprio per tale motivo nella maggior parte delle realtà che trattano specificatamente il carcinoma della mammella viene eseguito un esame istologico intraoperatorio "parziale" del linfonodo sentinella su un numero di sezioni variabile da tre a cinque a seconda delle dimensioni del linfonodo. Secondo un preciso razionale di sezioni analizzate, questa tipologia di esame intraoperatorio permette di reperire macrometastasi in oltre il 90% circa dei casi (quindi la quasi totalità), micrometastasi nel 35-40%, consentendo quindi di ridurre drasticamente il numero di reinterventi che si verificano invece molto frequentemente, in quelle realtà che, non utilizzando tale metodica, affidano l'analisi del linfonodo sentinella solo all'esame istologico definitivo. Il reintervento, ovviamente, determina un notevole disagio psicologico per la paziente e incide negativamente anche sull'organizzazione del reparto di chirurgia, sulle liste d'attesa e sui costi del Servizio Sanitario determinando un secondo ricovero, un'ulteriore anestesia generale e un ulteriore intervento.

Con tale tipologia di esame istologico intraoperatorio "parziale", inoltre, il tempo impiegato per avere una diagnosi di positività o negatività si riduce a circa 10-15 minuti per linfonodo, consentendo un migliore utilizzo della sala operatoria e un minore impegno dei patologi, dei tecnici e dei laboratori. La paziente, ovviamente, deve essere dettagliatamente informata prima dell'intervento (consenso informato esaustivo) e comunque accettare l'eventualità di un secondo intervento per la dissezione ascellare, la cui probabilità le può essere quantificata come pari al 10-15% circa.

Morbilità della metodica e risultati sulla qualità di vita

La biopsia del linfonodo sentinella nasce proprio per consentire una buona stadiazione ascellare riducendo drasticamente la morbilità legata alla dissezione ascellare.

maggiori casistiche, di 1,5-1,8. Può rimanere una piccola quantità di radioattività nel cavo ascellare che si considera "fondo" se inferiore al 10% della radioattività massima del primo linfonodo sentinella, il più radioattivo.

Affinché l'identificazione e l'asportazione avvengano in modo corretto, oltre alla necessità di un team dedicato, l'intervento chirurgico deve avvenire da un minimo di due ore a un massimo di 24 ore dall'inoculo del tracciante radioattivo.

Una volta asportato il o i linfonodi sentinella, nella maggior parte dei Centri che eseguono questa chirurgia questi vengono inviati al Servizio di Anatomia Patologica per un esame istologico intraoperatorio [20,21]. La possibilità di avere una diagnosi immediata di negatività o di presenza di metastasi è di importanza fonda-

Se la metodica è svolta all'interno di un team multidisciplinare dedicato alla patologia mammaria, la morbilità è estremamente contenuta e tutti i trial hanno dimostrato una riduzione molto importante, da un punto di vista statistico, delle sequele legate alla dissezione ascellare [22,23].

Se non affrontata in senso multidisciplinare e soprattutto se il chirurgo la esegue in maniera episodica (meno di 50 casi/anno), oltre a errori di stadiazione (falsi negativi) si può incorrere, anche con la sola biopsia del linfonodo sentinella, a sequele permanenti e importanti come parestesie, legate alla lesione del nervo intercosto-brachiale (che spesso è in contiguità con il linfonodo sentinella), infezioni, sieromi, emorragie, fino al linfedema del braccio omolaterale.

La biopsia del linfonodo sentinella si è rivelata estremamente affidabile da un punto di vista oncologico: i trial randomizzati hanno dimostrato un'assoluta sovrapposizione delle curve di sopravvivenza globale e libera da malattia delle pazienti con linfonodo sentinella negativo sottoposte alla metodica rispetto a quelle sottoposte a dissezione ascellare; il miglioramento in termini di qualità di vita è lampante perché un consistente numero di pazienti oggi possono evitare una dissezione ascellare inopportuna che prima dell'avvento di questa metodica (nei casi con tutti i linfonodi istologicamente negativi) era finalizzata solo alla conoscenza di questo indicatore prognostico.

Conclusioni

Grazie alla diagnosi sempre più precoce, in particolare per le pazienti che aderiscono ai programmi di *screening* mammografico organizzato, il contingente di pazienti affette da carcinoma della mammella con linfonodi ascellari negativi arriva a valori molto alti, superiori al 70%: per tutte queste donne la biopsia del linfonodo sentinella ha migliorato in maniera drastica la qualità di vita, evitando una dissezione ascellare che, assieme alla chirurgia conservativa seguita da tecniche di chirurgia oncoplastica, o la ricostruzione immediata dopo mastectomia, rappresentano oggi importantissimi risultati migliorativi sul piano sia psicologico, sia estetico e sia funzionale. Tutto ciò ha mitigato molto l'impatto negativo della paziente nei confronti di questa neoplasia, avvicinandola all'esecuzione di quei test (mammografia in particolare) che consentono una diagnosi precoce e incidendo quindi sensibilmente sul miglioramento prognostico.

Questo è dovuto anche alle più approfondite conoscenze biologiche degli ultimi anni sul carcinoma mammario, all'identificazione di fattori predittivi di risposta alle terapie (oltre che prognostici) e, contestualmente, all'identificazione di farmaci sempre più efficaci che si associano a interventi chirurgici sempre meno mutilanti.

Tutti gli studi epidemiologici, in particolare nei Paesi industrializzati, se confermano l'alta incidenza di questa neoplasia, sottolineano una riduzione nella mortalità. Quindi le pazienti che incorrono in una neoplasia mammaria sono oggi fortunatamente candidate, in alta percentuale, a lunghe sopravvivenze: che valore avrebbe questo importante risultato se per una dissezione ascellare inopportuna, eseguita solo a scopo di stadiazione, ma con tutti linfonodi negativi, si verificassero sequele permanenti e invalidanti all'arto superiore omolaterale alla neoplasia? Cosa potrebbe significare una lunga sopravvivenza con una scarsa qualità di vita? La biopsia del linfonodo sentinella si inserisce proprio in questo contesto e rappresenta pertanto una vera rivoluzione nel trattamento di questo carcinoma così frequente, permettendo una precisa stadiazione ascellare con un'ottima qualità di vita.

Alcuni aspetti rimangono ancora da chiarire: il significato prognostico di micrometastasi e di cellule tumorali isolate, la possibilità di identificare un sottogruppo di pazienti con linfonodo sentinella metastatico che non richiedono la dissezione ascellare e l'applicazione della metodica in determinati *setting* (pazienti sottoposte a chemioterapia prima dell'intervento chirurgico).

La ricerca freme e gli studi si susseguono in un incessante sforzo volto a migliorare ancora di più la quantità e la qualità di vita di tante donne affette da carcinoma della mammella.

Implicazioni per ulteriori ricerche

La biopsia del linfonodo sentinella ha portato alla luce il problema del significato prognostico delle micro-metastasi e delle cellule tumorali isolate, grazie all'esame istologico particolarmente accurato che viene eseguito su tutto il linfonodo, con l'impiego anche di metodiche immunohistochimiche, in grado di identificare singole cellule metastatiche. Dai risultati dei trial ancora aperti che valutano il significato biologico di queste localizzazioni metastatiche sarà possibile nel futuro comprenderne meglio le implicazioni prognostiche che sicuramente avranno una ricaduta sul piano terapeutico.

Un altro punto in discussione è come comportarsi da un punto di vista chirurgico in presenza di linfonodo sentinella positivo: già i primi risultati sulla prognosi dei trial disegnati in tal senso hanno mostrato una sovrapposizione nelle curve di sopravvivenza, in determinati sottogruppi di pazienti, fra chi è stato sottoposto a dissezione ascellare o meno. Se tali dati verranno confermati da altri studi e da follow-up più maturi, si assisterà probabilmente a una ulteriore, forse epocale, modifica nel trattamento del carcinoma della mammella finalizzato sempre al miglioramento della qualità di vita, senza variazioni peggiorative sulla prognosi. Non bisogna dimenticare che circa un 20% di pazienti affette da carcinoma della mammella muore ancora oggi per la malattia. In prospettiva futura la valutazione biopatologica di questi casi sarà probabilmente la discriminante per questa ulteriore modifica del trattamento chirurgico.

La review in breve

Quesito clinico	È possibile ottenere un'attendibile informazione sullo stato metastatico dei linfonodi ascellari nel carcinoma della mammella senza incorrere in tutti i casi a una dissezione ascellare gravata da una considerevole morbilità?
Strumenti di ricerca	Ricerca effettuata su PubMed per articoli pubblicati dal 1990 al 2011; keywords: "sentinel lymph node", "breast cancer"; articoli in inglese. Inoltre è stato consultato il sito www.senologia.it
Conclusioni	La biopsia del linfonodo sentinella risponde perfettamente al quesito clinico: accurata stadiazione ascellare con una trascurabile morbilità per l'arto omolaterale alla neoplasia. È indispensabile, però, per la buona riuscita, che tale metodica avvenga all'interno di un percorso diagnostico terapeutico assistenziale, con varie figure professionali dedicate che interagiscano fra di loro
Aree grigie	Rimane da indagare più approfonditamente il significato prognostico delle micrometastasi e di cellule tumorali isolate reperite nel linfonodo sentinella all'esame anatomopatologico e loro significato prognostico. Inoltre sarebbe necessario studiare il sottogruppo di pazienti che, nonostante la positività del linfonodo sentinella, possono evitare una dissezione ascellare radicale

Bibliografia

1. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927-33
2. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-9
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401
4. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-67

5. Tunon-de-Lara C, Giard S, Buttarelli M, Blanchot J, Classe JM, Baron M, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: result in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368-73
6. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph 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: 2560-6
7. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53
8. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-years result of a randomized controller study. *Ann Surg* 2010; 251: 595-600
9. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U and 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, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94: 2542-51
10. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendation for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-20
11. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006; 96: 539-46
12. Schwartz GF, Tannebaum JE, Jernigan AM, Palazzo JP. Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer* 2010; 116: 1243-51
13. Forza Operativa Nazionale contro il Carcinoma della Mammella (FONCaM). Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione: aggiornamento 2005. *Attualità in Senologia* 2005; 46: 59-69
14. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1140-51
15. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinicopathologic factor predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 248-54
16. Unal B, Gur AS, Kayiran O, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, et al. Models for predicting non-sentinel lymph node positivity in sentinel node positive breast cancer: the importance of scoring system. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1785-91
17. van den Hoven I, Kuijt GP, Voogd AC, van Beek MW, Roumen RM. Value of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram in clinical decision making for sentinel node-positive breast cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1653-8
18. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 426-33
19. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases. A randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-75
20. Liu LC, Lang JE, Lu Y, Roe D, Hwang SE, Ewing CA, et al. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: a meta-analysis and single-institution experience. *Cancer* 2011; 117: 250-8

21. Layfield DM, Agrawal A, Roche H, Cutress RI. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2011; 98: 4-17
22. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *JNCI* 2006; 98: 599-609
23. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM, et al. Surgical complication associated with lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 491-500