

# BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA

La biopsia del linfonodo sentinella (LS) è in grado di riconoscere un interessamento metastatico anche minimo (micrometastasi) in pazienti con ascella clinicamente negativa. Gli studi sul valore predittivo del LS nei confronti di tutti i linfonodi asportati chirurgicamente e gli studi randomizzati che hanno confrontato la dissezione ascellare di routine e la dissezione ascellare sulla base dell'istologia del LS hanno dimostrato la validità della metodica sia per quanto riguarda il valore predittivo negativo del LS nei confronti degli altri linfonodi ascellari asportati, sia per quanto riguarda il valore predittivo positivo (raccomandazione tipo A, livello di evidenza I).

La corretta applicazione del metodo LS non può prescindere dalla collaborazione tra chirurgo, medico nucleare, radiologo e anatomo-patologo: ognuna di queste competenze ha un ruolo fondamentale nelle diverse fasi della procedura dalla corretta identificazione, all'isolamento fino all'esame istopatologico del LS. Attraverso l'ottimizzazione di ognuna delle diverse fasi si raggiunge un adeguato standard di accuratezza.

## 1. Definizione

Il LS è il primo linfonodo (o linfonodi) che riceve linfa direttamente dal tumore primitivo. Ovvero: LS è ogni linfonodo che riceve direttamente linfa dal parenchima mammario, quindi dal tumore. I linfonodi ascellari sono raggiunti dalla linfa attraverso il circolo linfatico superficiale periareolare.

## 2. Raccomandazioni generali

La metodica del LS nella pratica clinica deve essere condotta da un chirurgo esperto (che lavori presso un servizio che tratta oltre 150 casi/anno e che tratti personalmente almeno un caso alla settimana) e da uno specialista in medicina nucleare, che dovrebbero aver seguito un corso specifico in questa tecnica. Almeno un chirurgo e un medico nucleare di ogni Centro dovrebbero effettuare una curva di apprendimento di almeno 30 casi consecutivi con un tutor, praticando la ricerca del LS e la dissezione ascellare contemporanea con un tasso di identificazione non inferiore al 90% e una percentuale di falsi negativi non superiore al 3-4%. Il tutor deve avere eseguito almeno 100 casi con lo standard degli indicatori rispettato.

Tutte le fasi della procedura devono essere accuratamente documentate e annotate. La medicina nucleare è responsabile per quanto riguarda la preparazione del materiale da inoculare e l'acquisizione e interpretazione delle immagini linfoscintigrafiche. La dimostrazione istopatologica dell'interessamento del LS richiede la dissezione totale dell'ascella: sono in corso studi clinici randomizzati volti a verificare il significato prognostico della micrometastasi (inferiore ai 2mm) al LS. Allo stato attuale delle conoscenze la micrometastasi al LS, al di fuori di uno studio clinico, indica la necessità di dissezione ascellare completa. In caso di presenza di cellule tumorali isolate nel LS la dissezione ascellare può essere evitata.

### 3. Indicazioni

#### 3.1 Carcinomi mammari infiltranti con diagnosi accertata

La localizzazione del LS deve essere eseguita in donne con carcinoma infiltrante della mammella accertato biotticamente (B5), o con esame citoaspirativo positivo (C5) o già sottoposte per carcinoma infiltrante a tumorectomia, ampia resezione o quadrantectomia. Un esame citoaspirativo sospetto (C4) con quadro strumentale suggestivo di carcinoma invasivo (U5, R5), può essere indicazione sufficiente per effettuare la biopsia del LS. I linfonodi ascellari possono essere valutati con indagine ultrasonografica e, se sospetti, sottoposti a esame citologico su agoaspirato. La metodica deve essere effettuata prima dell'intervento sulla mammella e può essere utilizzata anche in caso di mastectomia.

#### 3.2 Controindicazioni assolute

*Carcinoma infiammatorio e ascella con agoaspirato C5*

#### 3.3 Controindicazioni relative e controverse

*Chemioterapia primaria o preoperatoria per ridurre il diametro tumorale*

Il tasso di identificazione del LS dopo chemioterapia non subisce flessioni.

Non è noto il significato biologico di un down-staging (eventuale negativizzazione del LS dopo terapia); probabilmente ulteriori studi o metanalisi dei dati esistenti potranno rimuovere anche questa controindicazione, ma al momento si suggerisce di eseguire la biopsia prima del trattamento chemioterapico, oppure di eseguire la dissezione ascellare.

*Carcinoma in situ*

Non vi è indicazione assoluta alla biopsia del LS. Nei casi in cui il sospetto di microinvasione sia elevato, ossia grading alto, pattern mammografico ad alto rischio ed estensione superiore a 5 cm, la metodica è consigliata, mentre può essere considerata discrezionale e da discutere con la paziente negli altri casi.

*Stato di gravidanza e allattamento*

la metodica non comporta problemi teratogenetici e il tasso di migrazione non sembra, dai pochi dati esistenti, compromesso. Si suggerisce di valutare con la paziente la situazione prima della fine dell'organogenesi (prime 20 settimane). In caso di allattamento occorre bloccare la montata latte prima di procedere all'intervento chirurgico.

#### 3.4 Controindicazioni rimosse

Nei primi anni di indagini scientifiche sulla biopsia del LS sono state temporaneamente stabilite alcune controindicazioni all'esecuzione della metodica, quali lesioni mammarie radiologicamente e/o clinicamente multicentriche e donne in stato di gravidanza o di allattamento. Era stata anche stabilita una dimensione massima accettabile per il tumore primitivo ( $\emptyset < 3$  cm): in questi casi, oltre al rischio elevato di metastasi ascellari (60%), si riteneva aumentato il rischio di "salto" del LS perché totalmente metastatico. Attualmente le controindicazioni sopra citate sono diventate relative: sono in corso studi clinici che sembrano confermare la validità della metodica nel tumore multifocale e multicentrico (unico drenaggio linfatico verso l'ascella) e in stato di gravidanza o allattamento. La dimensione massima di 3 cm per il tumore primitivo non è più considerata valida: ciascun caso va valutato singolarmente, per la possibile esecuzione della biopsia anche in casi con tumore mammario di diametro superiore.

#### **4. Indicazioni alla successiva dissezione ascellare**

*Metastasi al LS.*

*Micrometastasi al LS (focolai inferiori a 2 cm) (studio randomizzato in corso).*

*LS non migrato o non identificato durante l'intervento chirurgico.*

#### **5. Metodiche di identificazione del LS**

Le metodiche sperimentate e accreditate per l'identificazione del LS prevedono l'uso di un colorante vitale (patent blue-V), di un tracciante radioattivo oppure la combinazione di entrambi i metodi. L'esperienza dei diversi Autori dimostra valori di affidabilità variabili dal 65-90% per il solo colorante vitale, che sale al 94-99% con il tracciante radioattivo (combinato o meno con il colorante). E' consigliabile utilizzare la metodica combinata in fase di apprendimento: essa permette di "educare" l'occhio all'identificazione dei collettori linfatici e riduce i tempi operatori. L'impiego del colorante vitale ha rischi e costi trascurabili. Il tracciante radioattivo dà maggiori garanzie di successo della tecnica, che giustificano i costi più elevati e gli eventuali problemi organizzativi.

##### **5.1 Colorante vitale (Patent Blue-V)**

Dopo l'induzione dell'anestesia generale o, se in anestesia locale, dopo l'inoculo di 0,5-1 ml di anestetico locale nella stessa sede di inoculo del tracciante, si procede all'iniezione subdermica di 0.2-0.4 ml di Patent Blue-V sulla proiezione cutanea della neoplasia, e si esegue un delicato massaggio dell'area iniettata per agevolare la progressione del colorante verso il cavo ascellare. Volumi di iniezione maggiori determinano un tatuaggio dell'area iniettata che tende a persistere a lungo, e non agevolano il reperimento del LS. Volumi maggiori (4 ml) sono necessari in caso di inoculo peritumorale o in mammelle molto grandi; anche in questo caso è necessario massaggiare l'area di iniezione per ottenere una più rapida diffusione del colorante verso il cavo ascellare. L'intervento può iniziare dopo circa 10 minuti.

La via subdermica offre alcuni vantaggi: il minor volume iniettato rende più agevole l'exeresi e la valutazione patologica del T, soprattutto in caso di neoplasie di piccole dimensioni; si riduce, inoltre, il tatuaggio cutaneo per diffusione dall'area tumorale. L'adozione della stessa via utilizzata per l'iniezione del radiotracciante aumenta la corrispondenza tra le due metodiche nell'identificazione del LS; infine, da un punto di vista anatomico e fisiopatologico, mediante la via subdermica il colorante viene iniettato direttamente nel plesso linfatico subdermico che riveste la maggiore importanza per quel che riguarda il drenaggio del tumore verso il cavo ascellare omolaterale.

Punto di inoculo: il colorante vitale può essere iniettato per via subdermica, subareolare o peritumorale. La sede subdermica e la via subareolare hanno una migrazione più rapida: i linfonodi ascellari ricevono la linfa dal plesso papillare (superficiale), che è direttamente connesso con i linfatici intramammari profondi che drenano l'area tumorale, quindi il colorante raggiunge con maggiore rapidità il LS nel cavo ascellare omolaterale. La via subareolare offre il vantaggio di non creare rumore di fondo con la captazione nelle lesioni con sede nel quadrante supero-esterno, vicine all'ascella. Essa permette inoltre di non interferire visivamente con la traccia di carbone usata in alcuni casi come repere nelle lesioni non palpabili. Può essere utilizzata nelle lesioni non palpabili senza metodiche di identificazione della lesione (ultrasonografia o stereotassi). La sede peritumorale permette l'identificazione del LS nella catena mammaria interna. La sede intratumorale è sconsigliata per la migrazione difficoltosa: viene impiegata come metodica di radiolocalizzazione delle lesioni non palpabili (ROLL) su guida ultrasonografica o stereotassica.

## 5.2 Tracciante radioattivo

L'inoculo deve essere eseguito da due a 24 ore prima dell'intervento chirurgico. Si usano particelle colloidali di albumina umana di dimensioni comprese tra 20 e 80 nanometri (Nanocoll), marcate con  $^{99m}\text{Tc}$ . La soluzione contenente il tracciante radioattivo (0.2 mCi di  $^{99m}\text{Tc}$  in un volume di 0.2-0.4 ml, seguito da 0.2 ml di soluzione fisiologica o aria) viene inoculata mediante ago da 25 G. La paziente viene invitata a massaggiare delicatamente, per alcuni minuti, la zona dell'inoculo, onde facilitare e accelerare il drenaggio linfatico. Nel caso di pazienti obese si consiglia di aumentare la dose a 0.3-0.4 mCi.

Punto di inoculo: l'iniezione viene eseguita di solito sotto il derma in corrispondenza della lesione mammaria. Nelle pazienti con neoplasia in sede profonda l'inoculo del tracciante è peritumorale, in un volume di 0.5 ml, mantenendo invariata la dose di  $^{99m}\text{Tc}$ . L'inoculo intratumorale è sconsigliato.

Imaging: la linfoscintigrafia può essere eseguita il giorno precedente l'intervento chirurgico oppure il giorno stesso, almeno una-due ore prima dell'intervento. La scintigrafia dinamica, che consente di acquisire immagini a breve distanza dall'iniezione, è consigliata, ma le immagini devono essere registrate almeno dopo 15' dall'inoculo e, se richiesto, dopo 3 e 24 ore. La proiezione obliqua anteriore a  $45^\circ$  permette di distinguere meglio il punto di inoculo dal LS ascellare. La proiezione anteriore è ideale per i linfonodi della catena mammaria interna. Per individuare la posizione del primo linfonodo drenante il tessuto neoplastico vengono effettuate proiezioni obliquo-anteriori, mantenendo la superficie della testata della gamma-camera il più possibile parallela al cavo ascellare; con l'aiuto di una sorgente puntiforme di  $^{57}\text{Co}$  si evidenzia la proiezione cutanea dello stesso linfonodo che viene segnalato con un marker indelebile cutaneo. L'immagine linfoscintigrafica disponibile al momento dell'intervento è di grande utilità per il chirurgo, poiché consente di rilevare la sede e la presenza di uno o più linfonodi.

## 6. Impiego della sonda

Requisiti tecnici per sonde RGS: La sonda per chirurgia radioguidata (RGS) converte la radioattività rivelata sia in un segnale analogico che in un segnale acustico di intensità e frequenza proporzionale all'attività presente nella regione in esame. Per le applicazioni considerate, una sonda deve essere caratterizzata da una elevata sensibilità, che consente di rivelare attività molto ridotte, e da una elevata risoluzione spaziale, che consente di discriminare due regioni tessutali captanti e vicine. In generale, le sonde sono formate da un rivelatore, che può essere composto da un cristallo scintillatore [(per es.  $\text{NaI}(\text{TI})$  o  $\text{CsI}(\text{TI})$ ] o da un semiconduttore ( $\text{CdTe}$ ), a sua volta protetto da uno schermo laterale metallico e dotato di un collimatore, per ridurre l'effetto della radiazione diffusa.

Le caratteristiche geometriche e i tipi di materiale del rivelatore, della schermatura e della collimazione ne determinano le fondamentali proprietà fisiche, quali l'efficienza, la sensibilità, l'intervallo di risposta lineare e la risoluzione spaziale. Alcune sonde, dotate di collimazione variabile, consentono di cambiare la risoluzione spaziale e la sensibilità. Per le applicazioni della chirurgia radioguidata della mammella la sensibilità risulta essere una caratteristica fondamentale. I rivelatori a scintillazione sono tipicamente caratterizzati da un'elevata sensibilità e una discreta risoluzione spaziale; le sonde a semiconduttore offrono generalmente una sensibilità inferiore ma una migliore risoluzione spaziale, caratteristica questa di rilevante importanza per potere identificare il LS soprattutto nelle pazienti con un punto di inoculo/tumore vicino all'ascella. Hanno inoltre minori dimensioni e una maggiore maneggevolezza.

Alcune sonde sono collegate a un analizzatore, attraverso il quale è possibile regolare vari parametri in funzione delle applicazioni (per esempio la soglia e la larghezza finestra energetica di acquisizione, la scala di sensibilità), effettuare la calibrazione e visualizzare il segnale di output (count rate). Un'altra tipologia di sonde

dispone di un microprocessore particolare che, unitamente alla natura del cristallo (CdZnTe), permette di mantenere la calibrazione pre-impostata.

La corretta rivelazione intraoperatoria del LS dipende anche dal funzionamento e dalla risposta dello strumento di rivelazione. Fondamentale, in tutte le sonde, è il controllo di qualità da effettuarsi scadenzato e a registro. Responsabile delle apparecchiature è il medico nucleare. A questo riguardo è stato messo a punto un opportuno protocollo cui hanno partecipato le principali società che si occupano della metodica (GISCRIS, AIMN, AIFM e FONCaM).

## **7. Tecnica chirurgica**

- Prendere visione delle linfo-scintigrafie per acquisire l'informazione: se e quanti linfonodi sono stati rilevati.
- Verificare la radioattività di fondo della paziente (sull'area epatica oppure un braccio) e premere background count: in questo modo si elimina il rumore di fondo.
- Effettuare una mappatura della cute e confrontarla con i marker segnalati dal medico nucleare. Con la sonda perpendicolare alla cute eseguire movimenti lenti (non superiore di 1cm/secondo) in direzione dal tumore/iniezione verso l'ascella (inclinandola leggermente verso l'ascella).

Per l'individuazione del LS il chirurgo pratica una piccola incisione sulla linea ideale per la dissezione ascellare. Nei casi di tumore situato al quadrante supero esterno l'accesso al LS avviene attraverso la stessa breccia chirurgica utilizzata per l'exeresi del tumore. La ricerca del LS viene eseguita, dopo aver inciso la fascia ascellare, identificando i vasi linfatici colorati di blu seguiti fino al primo linfonodo drenante (che appare intensamente colorato di blu) o/e mediante la sonda inserita in una guaina sterile, che, mossa delicatamente all'interno della breccia chirurgica, permette di identificare il linfonodo che emette il maggiore segnale.

Generalmente c'è concordanza tra i linfonodi blu e radioattivi (caldi): il LS è il primo linfonodo blu con radioattività. In alcune circostanze il primo linfonodo caldo non è blu (di solito perché la dose del colorante è scarsa oppure il tempo di linfo-drenaggio per la singola paziente è lungo): in questo caso il primo linfonodo caldo ma non blu è classificato come LS. Altre volte, il primo linfonodo che sembra drenare i linfatici provenienti dal tumore è blu ma non caldo (spesso perché metastatico oppure molto piccolo e il segnale è scarso), mentre il primo linfonodo caldo è situato più distalmente dal tumore: è quindi difficile definire con esattezza quale sia il LS e ambedue devono essere asportati ed esaminati.

La sonda dotata di soglia regolabile deve essere predisposta entro il range di maggior captazione. Si consiglia di massaggiare la sede di incolo durante la ricerca per riempire di colorante i collettori e il linfonodo, aumentando in questo modo il segnale. In caso di stretta vicinanza della lesione al cavo ascellare è bene collimare la sonda per evitare la confusione del segnale.

Dopo il reperimento del linfonodo o dei linfonodi (se la scintigrafia ne evidenziava più di uno con captazione superiore  $\times 10$  count/ background), si procede all'asportazione avendo cura di allacciare i collettori linfatici afferenti ed efferenti. Una volta identificato il LS lo si allontana dal campo operatorio e si verifica con la sonda il punto di maggior captazione. Si verifica la captazione residua del cavo ascellare (deve essere 10 volte inferiore al linfonodo). L'asportazione di altri linfonodi, non indicati come sentinella, è suggerita solo se alla palpazione intraoperatoria essi risultano sospetti. E' necessario che l'eventuale rimozione di linfonodi sospetti, ma non sentinella, sia segnalata al patologo.

La presenza di linfonodi captanti in sede mammaria interna è evenienza non frequente. Tuttavia, se il chirurgo desidera esaminare i linfonodi situati in questa sede, di solito localizzati nel secondo, terzo spazio intercostale, tale identificazione è possibile attraverso la stessa incisione utilizzata per l'exeresi del tumore nel quadrante supero interno o per mezzo di una incisione arcuata. Si raggiunge così il punto dove il segnale è più evidente e

si asportano i linfonodi captanti per via extra pleurica, preservando i vasi mammari interni. Poiché l'interessamento dei linfonodi mammari interni modifica (in circa il 10% dei casi) la terapia adiuvante (medica e/o radioterapica) la biopsia mammaria interna nei tumori a sede mediale è consigliata.

## 8. Monitoraggio di qualità della metodica

Ogni fase della ricerca del LS deve essere accuratamente annotata, con particolare riferimento alla sede e quantità di colorante iniettato, al numero di impulsi registrati dalla sonda, al numero di linfonodi asportati ecc. Se nessun LS viene evidenziato è necessario procedere con la dissezione ascellare. Se nella ricerca del LS il chirurgo apprezza un linfonodo clinicamente sospetto è opportuno che lo asporti per poterlo esaminare. Si raccomanda l'osservazione degli esiti, acuti e cronici, che devono essere ancora quantizzati (vedi paragrafo degli esiti dopo chirurgia). Al termine di questo capitolo gli indicatori di qualità sono riassunti nella tabella 1.

## 9. Lesioni non palpabili

Il reperimento di una neoplasia non palpabile può essere effettuato con una delle tecniche usuali (ROLL, filo uncinato, soluzione di carbone sterile). Il LS si identifica mediante inoculo del radiofarmaco e/o colorante per via subdermica nel punto di proiezione cutanea della lesione identificata su guida ultrasonografica o stereotassica. Qualora si desideri anche il reperimento radioguidato del tumore (metodo ROLL, da preferirsi rispetto agli altri se contemporaneamente si esegue la biopsia del LS) si devono utilizzare due inoculi differenti per la localizzazione della lesione mammaria (intratumorale) e del LS (sottocutanea o subareolare).

## 10 Radioprotezione nell'impiego dei traccianti nella chirurgia radioguidata della mammella

I protocolli descritti non presentano particolari problemi di tipo radioprotezionistico, dato che le attività somministrate sono contenute e che le caratteristiche fisiche del radioisotopo sono ottimali. Le dosi assorbite dai tessuti sani delle pazienti sono limitate (dose media assorbita dall'addome e dalla mammella controlaterale minori di 0.5 mGy e 1 mGy, rispettivamente); gli operatori ricevono dosi molto basse, che non richiedono né una sorveglianza fisica della radioprotezione né una classificazione dei lavoratori nelle categorie di tipo A o B. Nella tabella vengono riportati i valori della dose assorbita nell'ipotesi di eseguire la tecnica descritta su 100 pazienti, che possono essere confrontati con i limiti di dose annui per la popolazione stabiliti dalle Raccomandazioni ICRP 60 e dal D. Lgs. 230/95.

*N.B. I dati (valori medi  $\pm$  deviazioni standard) sono stati ottenuti considerando il rateo di kerma in aria intorno al paziente e i tempi di permanenza relativi alle varie mansioni*

	Dose assorbita (Sv) per 100 casi	Limiti annui (Sv) per la popolazione
Mani - chirurgo/ferrista - anatomopatologo	450 $\pm$ 20 75 $\pm$ 3	50000
Cristallino - chirurgo - patologo	110 $\pm$ 30 15 $\pm$ 5	15.000
Esposizione globale - chirurgo - patologo	90 $\pm$ 25 15 $\pm$ 4	1000

L'unico accorgimento che può essere indicato riguarda la predisposizione nei reparti di somministrazione di contenitori speciali per rifiuti radioattivi, in cui raccogliere gli oggetti monouso contaminati (aghi, siringhe, guanti, ecc.) e di opportuni rivelatori di radiazione (contatori proporzionali, contatori GM), che consentano di controllare l'eventuale contaminazione delle superfici (lettino, mammografo, ecografo, ecc.). Accorgimenti analoghi non sono invece necessari in sala operatoria, dati i bassi valori delle attività eventualmente presenti (attività media rilevata sulle garze 13 kBq).

È da tenere presente che la legislazione vigente in Italia impone, per rifiuti allo stato solido contenenti  $^{99m}\text{Tc}$ , un limite pari a 3.7 GBq come massima quantità che può essere scaricata nell'ambiente in esenzione di una specifica autorizzazione nel corso di un anno.

## 11. Consenso informato

Sono qui di seguito riportati due esempi di consenso informato in uso presso strutture sanitarie che hanno consolidato l'esperienza sulla metodica e che possono essere via via modificati in relazione alle diverse procedure di esame istologico del LS.

*(l'esempio)*

Io sottoscritta.....sono stata informata dal Dott..... sulla natura della mia malattia e sul tipo di intervento cui dovrò sottopormi. In particolare nel mio caso, mi è stato specificato che fino ad oggi l'intervento chirurgico ha sempre richiesto l'asportazione dei linfonodi del cavo ascellare per avere informazioni sullo stadio di evoluzione della malattia, per poter programmare eventuali ulteriori trattamenti di tipo medico ed evitare il rischio che la malattia si manifesti nuovamente a livello del cavo ascellare. Di recente, tuttavia, è stata messa a punto una nuova tecnica che prevede l'esame di un particolare linfonodo, denominato "LS" il cui esame istologico può in molti casi evitare l'intervento completo sul cavo ascellare. In qualche caso il "LS" può risultare negativo anche se altri linfonodi del cavo ascellare possono essere metastatici. L'esame istologico definitivo del LS può essere diverso da quello intraoperatorio; in questo caso deve essere programmato un secondo intervento per rimuovere gli altri linfonodi del cavo ascellare. L'esame istologico definitivo del LS può essere diverso da quello intraoperatorio; in questo caso deve essere programmato un secondo intervento per rimuovere gli altri linfonodi del cavo ascellare possono essere metastatici.

Decido liberamente nel pieno possesso delle mie facoltà mentali, di sottopormi a dissezione del cavo ascellare solo nel caso in cui il "LS" sia metastatico o qualora il "LS" non sia reperibile.

Data e firma del Medico e della Paziente

*Il esempio*

Il giorno..... ho avuto un colloquio informativo con la Signora..... per informarla che gli esami effettuati hanno messo in evidenza la presenza di una neoplasia alla mammella. Ho illustrato alla Signora che il trattamento convenzionale prevede una quadrantectomia o un'ampia resezione e l'asportazione di tutti i linfonodi ascellari, ma in considerazione delle ridotte dimensioni del tumore e dall'assenza di linfonodi ascellari palpabili, è possibile eseguire la biopsia del solo LS. Un recente studio ha infatti dimostrato che con una tecnica avanzata, che consiste nell'introdurre nell'area intorno al tumore una piccola quantità di un radioisotopo, è possibile individuare con precisione durante l'intervento, per mezzo di una sonda, il linfonodo ascellare che, per primo, potrebbe essere intaccato dalle cellule provenienti dal tumore mammario. Questo linfonodo viene appunto definito "LS".

La negatività istologica di questo LS risulta altamente predittiva della negatività di tutti gli altri linfonodi ascellari. Sulla base di queste premesse ho spiegato alla Signora che il trattamento per il suo caso prevede l'intervento di ampia escissione del tumore o la quadrantectomia e l'asportazione del solo LS che, se negativo all'esame intraoperatorio, consente di evitare l'asportazione di tutti i linfonodi ascellari. In caso di positività all'esame istologico si procede necessariamente alla loro asportazione.

Ho aggiunto che, sulla base delle successive informazioni istologiche e biologiche, potrà essere inoltre consigliato un successivo trattamento farmacologico precauzionale. Questo trattamento potrà essere consigliato anche nel caso di negatività di tutti i linfonodi ascellari. Ho precisato che qualora l'asportazione dei linfonodi venisse evitata la probabilità di un successivo interessamento linfonodale è limitata al 2-3% dei casi. A fronte di questo limitato rischio, che può comportare di dover eventualmente subire l'intervento in un tempo successivo, senza influssi sulla probabilità di guarigione, si evitano i danni funzionali e l'edema del braccio che l'intervento in qualche caso comporta.

La paziente ha dimostrato di aver pienamente inteso quanto da me illustrato.

Io sottoscritta confermo che mi è stata data sufficiente opportunità di discutere il trattamento proposto. Sono stata sufficientemente informata riguardo agli scopi, ai metodi, ai potenziali effetti collaterali, e quindi sottoscrivo il mio libero e volontario consenso.

Data e firma del Medico e della Paziente

## 12. Conclusioni

La scelta di eseguire la dissezione ascellare sulla base dell'esame istologico del LS è raccomandabile nei casi per i quali esiste indicazione. La paziente deve essere informata dei benefici e rischi della metodica, in particolare della possibilità, valutabile nel 3-5% dei casi, che si possa manifestare una ripresa linfonodale ascellare che renda necessaria, nel tempo, una dissezione ascellare completa differita. E' raccomandato un follow-up clinico attento con cadenza semestrale, che consenta di rilevare tempestivamente una eventuale ripresa linfonodale ascellare. È raccomandato un consenso informato dedicato.

Nella tabella sono riportati gli indicatori che misurano l'appropriato e accurato utilizzo della metodica.

Indicatori di qualità	Obiettivo
Tasso di identificazione: indica la proporzione di linfonodi sentinella identificati sul totale dei casi inoculati con il tracciante e/o il colorante vitale.	≥ 90% min ≥ 97 ottimale
Utilizzo della metodica nei casi in cui è indicata: indica la proporzione di pazienti eleggibili per la metodica del LS a cui è stata applicata identificati sul totale dei casi eleggibili	≥ 95 %
Corretta indicazione: diagnosi preoperatoria di cancro esecuzione del LS (o di altro intervento sull'ascella) in lesioni risultate benigne all'esame istopatologico definitivo	≤ 5 %
Dissezione ascellare dopo ls positivo (pn1, pn1mi) oppure in caso di LS non identificato	≥ 95 %
Valutazione US preoperatoria del cavo ascellare nei casi dubbi/sospetti	≥ 95 %
% casi di linfonodi sentinella risultati positivi all'istologia che all'US con o senza agoaspirato sono risultati negativi	≤ 5 %
Proporzione di LS positivi, incluso pn1mi, in tumori invasivi di diametro patologico ≤ 10 mm	> 10%
Numero di LS asportati per paziente (media)	< 1.5

## Bibliografia

1. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456-466.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D, Conti R, De Lellis R, Delle Donne V, Piotti P, et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg*. 1985;202(6):702-707.
3. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392-399.
4. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993;2(6):335-339; discussion 340.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220(3):391-8; discussion 398-401.
6. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, Luini A, Merson M, Saccozzi R, Rilke F, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(1):19-27.
7. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer*. 1995;76(9):1491-1512.
8. Veronesi U, Zurrada S. Optimal surgical treatment of breast cancer. *The oncologist* 1996;1:340-346.
9. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996;276(22):1818-1822.
10. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet*. 1997;349(9066):1668-1669.
11. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997;349(9069):1864-1867.
12. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg*. 1997;226(3):271-6; discussion 276-278.
13. Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, Hoekstra OS, van Hattum LH, Teule GJ. Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *World J Surg*. 1997 Oct;21(8):788-792; discussion 793.
14. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg*. 1998;186(3):275-283.
15. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver 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(14):941-946.
16. Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, Gibbs JF, Lamonica D, Carson W, Zhang P, Winston J, Edge SB. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1998;5(2):126-130.
17. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2672-2685.
18. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolomei M, Grana C, Prisco G, Galimberti V, Calza P, Viale G, Veronesi U, Paganelli G. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med*. 1998;39(12):2080-2084.

19. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, De Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(4):368-373.
20. Viale G, Bosari S, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Paganelli G, Bedoni M, Orvieto E. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer.* 1999;85(11):2433-2438.
21. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg.* 1999;229(6):860-4; discussion 864-865.
22. Mansi JL, Gogas H, Bliss JM, Gazet JC, Berger U, Coombes RC. Outcome of primary-breast-cancer patients with micrometastases: a long-term follow-up study. *Lancet.* 1999;354(9174):197-202.
23. Linehan DC, Hill AD, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Tran KN, Borgen PI, Cody HS 3rd. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 1999;6(5):450-454
24. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg.* 1999;189(2):183-194.
25. Hsueh EC, Turner RR, Glass EC, Brenner RJ, Brennan MB, Giuliano AE. Sentinel node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg.* 1999;189(2):207-213.
26. Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E, Rossi A, De Cicco C, Leonardi MC, Chinol M, Luini A, Galimberti V, Tosi G, Veronesi U, Paganelli G. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl Med Commun.* 1999 Oct;20(10):919-24.
27. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(1):15-20.
28. Zurrada S, Galimberti V, Orvieto E, Robertson C, Ballardini B, Cremonesi M, De Cicco C, Luini A. Radioguided sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(1):28-31.
29. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, Farley DR, Heller R, Conant E, Orel SG, Lawton T, Fraker DL, Czerniecki BJ. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer.* 2000;88(11):2540-2545.
30. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, Vennekotter DJ, Turk PS, Tate PS, Sardi A, Cerrito PB, Edwards MJ. 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(13):2560-2566.
31. 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(13):2553-2559. Erratum in: *J Clin Oncol* 2000;18(22):3877.
32. Sabel MS, Zhang P, Barnwell JM, Winston JS, Hurd TC, Edge SB. Accuracy of sentinel node biopsy in predicting nodal status in patients with breast carcinoma. *J Surg Oncol.* 2001;77(4):243-246.
33. Fenaroli P, Tondini C, Motta T, Virota G, Personeni A. Axillary sentinel node biopsy under local anaesthesia in early breast cancer. *Ann Oncol.* 2000;11(12):1617-8.
34. Tafra 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, Williams R. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg.* 2001;233(1):51-59.
35. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi P, Robertson C, Paganelli G, Sciascia V, Viale G. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37(4):454-458.

36. Clarke D, Khonji NI, Mansel RE. Sentinel node biopsy in breast cancer: ALMANAC trial. *World J Surg.* 2001;25(6):819-822. Epub 2001 May 14.
37. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, Zurrída S, Galimberti V, Luini A, Renne G, Pruneri G, Maisonneuve P, Veronesi U. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92(6):1378-1384.
38. Gray RJ, Cox CE, Reintgen DS. Importance of missed axillary micrometastases in breast cancer patients. *Breast J.* 2001;7(5):303-307.
39. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5 cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(9):688-692.
40. Giuliano AE. Current status of sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(9 Suppl):52S-55S.
41. Julian TB, Patel N, Dusi D, Olson P, Nathan G, Jasnosz K, Isaacs G, Wolmark N. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg.* 2001;182(4):407-410.
42. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thorn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg.* 2001;88(12):1644-1648
43. Zurrída S, Costa A, Luini A, Galimberti V, Sacchini V, Intra M. the Veronesi quadrantectomy; an established procedure for the conservative treatment of early breast cancer. *Int J Surg Investig* 2001;2:423-432.
44. Tuttle TM, Colbert M, Christensen R, Ose KJ, Jones T, Wetherille R, Friedman J, Swenson K, McMasters KM. Subareolar injection of 99mTc facilitates sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(1):77-81.
45. 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(3):248-255.
46. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U; 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(10):2542-2551.
47. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227-1232.
48. Luini A, Gatti G, Frasson A, Naninato P, Magalotti C, Arnone P, Viale G, Pruneri G, Galimberti V, De Cicco C, Veronesi U. Sentinel lymph node biopsy performed with local anesthesia in patients with early-stage breast carcinoma. *Arch Surg.* 2002;137(10):1157-1160.
49. Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, De Cicco C, Renne G, Intra M, Zurrída S, Sacchini V, Gennari R, Vento AR, Luini A, Veronesi U. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(9):924-8.
50. Jin Kim H, Heerdt AS, Cody HS, Van Zee KJ. Sentinel lymph node drainage in multicentric breast cancers. *Breast J.* 2002;8(6):356-361.
51. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, Giuliano AE, Collins JC, Grube BL, O'Connell TX. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg.* 2003;138(1):52-56.
52. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Rettenbacher L, Menzel C. Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection--follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(3):221-223.
53. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrída 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(6):546-553.

54. Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, Merajver S, Cimmino VM, Diehl KM, Hayes DF, Chang AE, Pierce LJ. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg*. 2003;186(2):102-105.
55. Schwartz GF, Meltzer AJ. Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast. *Breast J*. 2003;9(5):374-379.
56. Trocha SD, Giuliano AE. Sentinel node in the era of neoadjuvant therapy and locally advanced breast cancer. *Surg Oncol*. 2003;12(4):271-276.
57. Goyal A, Mansel RE. Multifocality and sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(1):3-4.
58. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, Kissin M, Sibbering M; ALMANAC Trialists Group. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(5):475-479.
59. Goyal A, Horgan K, Kissin M, Yiangou C, Sibbering M, Lansdown M, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, Kissin M; ALMANAC Trialists Group. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(5):480-483.
60. Fournier K, Schiller A, Perry RR, Laronga C. Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg*. 2004;239(6):859-63; discussion 863-865.
61. Posther KE, Wilke LG, Giuliano AE. Sentinel lymph node dissection and the current status of American trials on breast lymphatic mapping. *Semin Oncol*. 2004;31(3):426-436.
62. Mansel RE, Goyal A, Newcombe RG; ALMANAC Trialists Group. Internal mammary node drainage and its role in sentinel lymph node biopsy: the initial ALMANAC experience. *Clin Breast Cancer*. 2004;5(4):279-84; discussion 285-286.
63. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, Zurrada S, Veronesi P, Intra M, Gennari R, Rita Vento A, Luini A, Tullii M, Bassani G, Rotmensz N. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer*. 2005;41(2):231-237.
64. Wilson LL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Mapping for Primary Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2005;7(1):12-17.
65. Peintinger F, Reitsamer R, Ralph G. Implementation of sentinel lymph node biopsy with blue dye outside a specialized center: can we improve quality assurance? *Breast J*. 2005;11(2):103-107.
66. Luini A, Gatti G, Zurrada S, Galimberti V, Naninato P, Caldarella P, Rotmensz, Winnikow E, Viale G. The sentinel lymph node biopsy under local anesthesia in breast carcinoma: experience of the European Institute of Oncology and impact on quality of life. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(1):69-74.
67. Luini A, Gatti G, Ballardini B, Zurrada S, Galimberti V, Veronesi P, Vento AR, Monti S, Viale G, Paganelli G, Veronesi U. Development of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(2):259-262.
68. Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, Vento AR, Trifirò G, Viale G, Rotmensz N, Rodriguez Fernandez J, Gilardi D, Paganelli G. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(2):159-163.