



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dott. Giuseppe Garozzo

Dottorato Di Ricerca "BIOMEDICINA
TRASLAZIONALE XXXIV CICLO "

“Valutazione dell’incidenza delle recidive locali ascellari in pazienti operate per cancro della mammella con micro metastasi del linfonodo sentinella: associazione con il pattern immuno-istochimico”

TESI DI DOTTORATO

Coordinatore Prof. L. Malatino.

Tutor Prof. A.Biondi

INDICE

INTRODUZIONE	Pag.4
CAPITOLO 1	Pag.6
1.1 <i>Cenni di anatomia chirurgica</i>	Pag.6
1.1.1 <i>La mammella maschile</i>	Pag.9
1.1.2 <i>Vascolarizzazione</i>	Pag.9
1.1.3 <i>Drenaggio linfatico</i>	Pag.10
1.1.4 <i>Innervazione</i>	Pag.12
1.2 <i>Carcinoma della mammella</i>	Pag.13
12.1 <i>Epidemiologia</i>	Pag.13
1.2.2 <i>Fattori di rischio</i>	Pag.14
1.2.3 <i>Anatomia patologica</i>	Pag.16
1.2.4 <i>Evoluzione</i>	Pag.19
1.2.5 <i>Stadiazione</i>	Pag.19
1.2.6 <i>Trattamento</i>	Pag.23
CAPITOLO 2	Pag.28
2.1 <i>Il linfonodo sentinella</i>	Pag.28
2.2 <i>Linee Guida alla biopsia del linfonodo sentinella</i>	Pag.30
2.2.1 <i>Indicazioni</i>	Pag.30
2.2.2 <i>Controindicazioni assolute</i>	Pag.32
2.2.3 <i>Controindicazioni relative e controverse</i>	Pag.33

2.2.4	<i>Indicazioni alla successiva dissezione ascellare...</i>	Pag.35
2.3	<i>Tecnica della biopsia del linfonodo sentinella</i>	Pag.36
2.4	<i>Esame istologico del L.S.....</i>	Pag.40
2.5	<i>Falsi negativi e falsi positivi.....</i>	Pag.42
2.6	<i>Metastasi ai linfonodi della catena mammaria interna....</i>	Pag.44
CAPITOLO 3		Pag .46
3.1	<i>Management di micrometastasi e ITC del linfonodo sentinella</i>	<i>Pag.46</i>
3.2	<i>Macrometastasi al linfonodo sentinella: è sempre necessaria la dissezione ascellare?</i>	<i>Pag.55</i>
3.3	<i>Ecografia ascellare e FNAC pre-operatoria possono sostituire la biopsia del linfonodo sentinella?.....</i>	<i>Pag.66</i>
CONCLUSIONI		Pag.72
BIBLIOGRAFIA		Pag.76

INTRODUZIONE

In Italia si stimano in oltre 300.000 le donne affette da carcinoma mammario, e che siano circa 30.000 i nuovi casi ogni anno.

Sin dai tempi delle mastectomie radicali la dissezione dei linfonodi del cavo ascellare è stata parte del trattamento chirurgico del carcinoma mammario. Questa procedura chirurgica permette di identificare le metastasi linfonodali e di mantenere un controllo locale ma il suo reale contributo, in termini di sopravvivenza, è tutt'ora controverso. In riferimento ai tradizionali principi di chirurgia oncologica, il trattamento chirurgico deve mirare ad un RO, cioè ad ottenere una completa asportazione del tumore, sia della lesione primitiva che dei linfonodi loco-regionali; secondo questa visione il trattamento dei linfonodi è fondamentale sia per ottenere una radicalità chirurgica completa sia per una corretta stadiazione.

L'introduzione della tecnica della biopsia del linfonodo sentinella (BLS) è stata rivoluzionaria, si è diffusa enormemente in tutto il mondo sostituendo la dissezione di principio del cavo. Questa tecnica permette di avere accurate stadiazioni linfonodali e di evitare inutili linfoadenectomie riducendone notevolmente le complicanze. Attualmente la BLS da sola è considerata il trattamento per le pazienti con linfonodo sentinella libero da tumore; mentre la dissezione ascellare (ALND) rimane il trattamento standard per le pazienti con LS positivo. Con la progressione delle conoscenze sulla biologia del

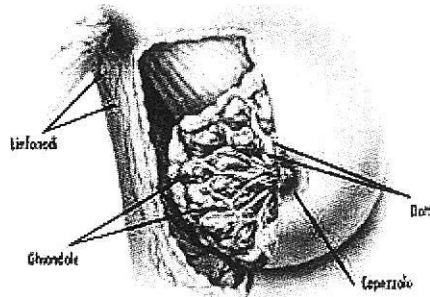
tumore della mammella e con la diffusione della teoria di Fisher, secondo la quale la malattia è fin dall'inizio una patologia sistemica, si è avuta una progressiva riduzione delle ALND ed il suo significato nella cura della malattia si è notevolmente ridimensionato. Questi concetti emergenti hanno posto in dubbio la necessità di eseguire la dissezione linfonodale dell'ascella nei casi di linfonodo sentinella positivo. Molti trials, ancora in corso, evidenziano la non differenza in termini di sopravvivenza e di ricorrenze locali di malattia tra le pazienti che hanno subito una ALND in seguito a LS positivo e le pazienti che non hanno eseguito lo svuotamento linfonodale nonostante la positività del LS. Viene sottolineato, inoltre, il beneficio di non avere le complicanze della chirurgia dell'ascella nelle donne non trattate con la dissezione del cavo. Diversi sono i lavori che tentano di dimostrare la non necessità dell'esecuzione dello svuotamento linfonodale in pazienti con LS positivo sia a depositi metastatici >2mm, che in presenza di micrometastasi (0,2-2mm) o ITC (<0,2mm) per le quali tutt'ora non vi è una indicazione chiara nel loro trattamento. Ad oggi, però, nessuno studio ha conclusivamente dimostrato un beneficio di sopravvivenza nell'omissione della ALND quando il carcinoma metastatico è identificato dalla BLS.

Scopo di questo lavoro è quello di illustrare le nuove evidenze scientifiche rilevanti per la stadiazione e la gestione del cavo ascellare nel carcinoma della mammella e di fornire una nostra interpretazione sulle sue implicazioni presenti e future per la pratica clinica.

CAPITOLO 1

1.1 Cenni di anatomia chirurgica

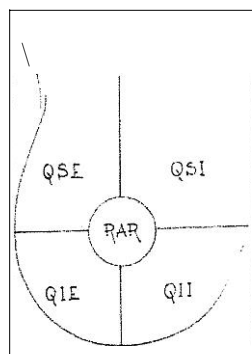
La mammella è un organo ghiandolare pari e simmetrico situato nella regione anteriore del torace, la regione mammaria. Si presenta come un rilievo cutaneo tra il terzo e il sesto spazio intercostale ai lati della linea mediana e occupa in larghezza lo spazio compreso tra la linea parasternale e la linea ascellare media. Un suo prolungamento si estende sino al pilastro anteriore dell'ascella, formando una piccola massa che va tenuta presente, in quanto potrebbe anch'essa essere sede di neoplasia. La superficie anteriore del corpo ghiandolare è rivestita da cute, quella posteriore è in rapporto con la fascia superficiale dei muscoli pettorali (il grande pettorale, più superficiale ed il piccolo pettorale situato più in profondità) da cui resta separata da un abbondante strato di tessuto adiposo che è in continuità con quello interposto fra gli elementi ghiandolari. Fino al periodo della pubertà, le mammelle sono sviluppate allo stesso modo in entrambi i sessi. Nel periodo puberale la mammella femminile subisce un notevole sviluppo per influenza degli ormoni sessuali, mentre nell'uomo rimane un organo rudimentale. La dimensione e la forma della mammella femminile è molto variabile, ha in genere la forma di una mezza sfera piena con convessità rivolta in avanti.



Presso l'apice della mammella si trova l'areola che corrisponde ad una zona cutanea iperpigmentata, più o meno estesa, al centro della quale è posto il capezzolo, sporgenza di forma conica, nella cui regione apicale presenta 15-20 forellini (pori lattiferi) che costituiscono lo sbocco dei condotti escretori dei lobi della ghiandola mammaria, i dotti galattofori. Questi sboccano in maniera indipendente l'uno dall'altro e formano complessivamente l'area cribrosa del capezzolo. Nell'areola sono presenti diverse ghiandole sebacee, le ghiandole di Montgomery, che hanno il compito di lubrificare il capezzolo.

La mammella può essere idealmente suddivisa in quattro quadranti, attraverso due linee perpendicolari che si intersecano presso il

Suddivisione in quadranti della mammella: quadrante supero esterno, supero interno, infero interno, infero esterno, quadrante centrale.



capezzolo. Distinguiamo i quadranti superiori ed inferiori e i quadranti interni da quelli esterni. È possibile individuare un quadrante centrale, che corrisponde alla regione areola capezzolo e un prolungamento ascellare, che può essere considerato una continuazione laterale del quadrante supero-esterno verso la regione ascellare.

Da un punto di vista microscopico il tessuto mammario è composto da:

- una componente ghiandolare, suddivisa in lobuli e lobi;
- una componente adiposa, in cui sono inserite ed immerse le strutture ghiandolari;
- una componente fibrosa di sostegno, lo stroma.

I fasci fibrosi della mammella, legamenti sospensori di Cooper, sono delle propaggini della fascia che avvolgono tutta la ghiandola, arrivano sino alla cute e dividono il parenchima in lobuli. Questi rappresentano l'unità funzionale della ghiandola e sono riuniti in strutture lobari, costituite da più acini tenuti insieme da uno stroma costituito da tessuto adiposo e fibroso.

Ogni lobulo comprende gli acini che fungono da unità secernenti. Gli acini sono rivestiti da epitelio semplice poggiate su una membrana basale in cui sono intercalate cellule mioepiteliali che favoriscono la progressione del secreto attraverso tubuli di calibro progressivamente crescente. Si comincia con i tubuli acinari per continuare nei dotti lobulari, lobari ed infine i dotti galattofori. I tubuli e gli acini ghiandolari sono circondati da tessuto connettivale reticolare lasso, definito connettivo mantellare. Questo tessuto subisce importanti modifiche durante il ciclo mestruale sotto gli stimoli ormonali.

1.1.1 La mammella maschile

La ghiandola mammaria nel maschio è un organo decisamente meno sviluppato di quello femminile. Nel maschio la mammella è costituita da un piccolo rilievo, con una piccola areola ed un capezzolo breve e sottile. La struttura ghiandolare sottostante non supera l'estensione dell'areola ed è composta da un numero ridotto di strutture alveolari prive di lume. Nonostante poco sviluppata può essere sede di patologia neoplastica maligna. Il carcinoma della mammella maschile è una patologia estremamente rara ma altamente aggressiva, perché sia i piani profondi che la cute sono raggiunti rapidamente per le ridotte dimensioni della ghiandola. Ne consegue spesso una diagnosi in stadio avanzato.

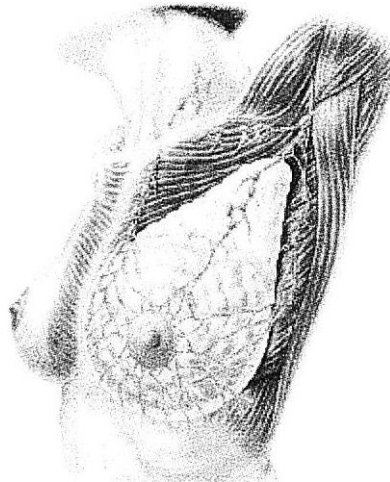
1.1.2 Vascolarizzazione

La ghiandola mammaria è vascolarizzata da rami provenienti *dall'arteria ascellare e dall'arteria mammaria interna*. Rami dell'arteria ascellare sono l'arteria acromiotoracica, la quale irroro la parte supero-laterale della ghiandola costituendo il peduncolo superiore e l'arteria mammaria esterna o toracica lunga che costituisce, invece, il peduncolo laterale, fornendo la vascolarizzazione alla porzione laterale della mammella. Dalla arteria mammaria interna hanno origine delle perforanti che costituiscono il peduncolo mediale, distribuendosi alla parte supero-mediale dell'organo.

Il deflusso venoso è assicurato da un sistema di vene che accompagnano le rispettive arterie verso tronchi di maggiore calibro: le vv ascellare, succlavia e azigos.

1.1.3 Drenaggio linfatico

La rete linfatica della mammella è riccamente sviluppata e riveste un ruolo estremamente significativo per quanto riguarda la stadiazione e la prognosi nel carcinoma mammario.



Distinguiamo due reti linfatiche principali:

- il plesso linfatico superficiale (linfatici della cute, rete sottoepiteliale e sottoareolare)
- plesso linfatico profondo, che drena il parenchima mammario.

Fra i due plessi esistono delle estese comunicazioni che permettono un flusso linfatico diretto verso le principali stazioni linfonodali.

Fondamentalmente sono 3 le vie di drenaggio linfatico:

- ascellare;
- interpettorale (linfonodi di Rotter);
- mammaria interna.

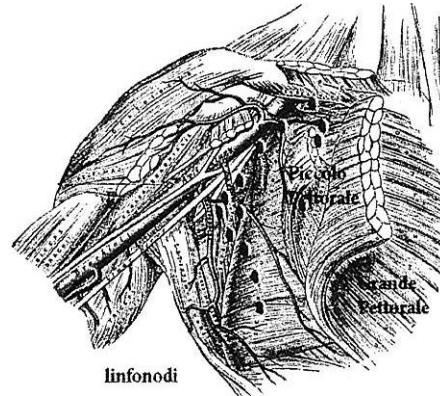
La maggior parte della linfa proveniente dalla ghiandola mammaria si raccoglie a livello dei linfonodi ascellari, localizzati all'interno del cavo ascellare: i vasi linfatici della via laterale e buona parte della circolazione linfatica parenchimale seguono il margine inferiore del grande pettorale e raggiungono i linfonodi ascellari; i vasi linfatici che derivano dalla parte profonda e posteriore della ghiandola attraversano il grande pettorale e terminano nel gruppo sottoclavicolare dei linfonodi ascellari, in parte seguono la via laterale descritta innanzi.

Il *cavo ascellare* presenta una forma a piramide quadrangolare dove l'apice coincide con il limite della prima costa, la parete anteriore è costituita dai muscoli grande e piccolo pettorale, la parete posteriore è costituita dai muscoli grande dorsale, grande rotondo e sottoscapolare, la parete mediale è data dal muscolo dentato anteriore e dalla parete toracica stessa e la parete laterale corrisponde al solco bicipitale dell'omero e quindi al bicipite brachiale.

All'interno del cavo si possono individuare 3 raggruppamenti linfonodali a seconda del loro rapporto con il muscolo piccolo pettorale:

- *primo livello*, linfonodi laterali rispetto il margine laterale dell'inserzione del muscolo piccolo pettorale;
- *secondo livello*, retro muscolare, è costituito dai linfonodi situati tra i margini mediale e laterale del muscolo piccolo pettorale e i linfonodi interpettorali;
- *terzo livello o apicale*, linfonodi mediali rispetto al margine mediale del muscolo piccolo pettorale compresi quelli indicati

come sottosclavicolari, infraclavicolari o apicali; 1 linfonodi intramammari sono considerati linfonodi ascellari.



I vasi linfatici che provengono dalla porzione mediale della ghiandola, dopo aver attraversato il muscolo grande pettorale e gli spazi intercostali, terminano nei linfonodi della catena mammaria interna, linfonodi situati lungo il bordo dello sterno, sulla fascia endotoracica.

Quando i linfonodi della base del collo e quelli sopraclavari sono colpiti da malattia, il cancro è già considerato metastatico perché ha già superato i "limiti" d'organo e si è già infiltrato.

1.1.4 Innervazione

I nervi della mammella formano numerose terminazioni nella cute dell'organo; sono invece rari nel corpo ghiandolare. I nervi destinati alla cute derivano dai nervi intercostali (IV e V), quelli per la ghiandola sono dati da fibre vasomotorie e secrete trici provenienti dal simpatico toracico.

Ai fini chirurgici rivestono particolare importanza le strutture nervose allocate nel cavo ascellare, queste possono essere interessate, infatti,

nel corso della dissezione linfonodale che viene eseguita nel trattamento del carcinoma mammario. Le lesioni possono riguardare ad esempio il nervo toracico-dorsale (o nervo toracico laterale) i nervi sottoscapolari, meno frequentemente il nervo toracico lungo o nervo di Bell, la cui lesione è responsabile della deformità della scapola alata, i nervi del grande e piccolo pettorale ed i nervi del plesso brachiale. Molto frequenti sono i disturbi riferiti dalle pazienti conseguentemente ad interessamento del nervo intercosto-brachiale, si manifestano dopo 40-60 giorni dall' intervento come ad esempio bruciore spostando il braccio, dolore come se fosse un pizzico in un punto fisso, con mancanza di sensibilità, oppure ipersensibilità nei dintorni. Anche i nervi intercostali (IV e V), che innervano la ghiandola mammaria e la pelle che ricopre il capezzolo, sono frequentemente interessati causando sensazioni fastidiose fino al dolore vero e proprio. La lesione accidentale può essere dovuta al tagliente, o all'azione dell'elettrobisturi, specie nelle persone con adipe abbondante infiltrato dalla neoplasia e/o dalla flogosi.

1.2 Carcinoma della mammella

1.2.1 Epidemiologia

Il carcinoma mammario rappresenta la più frequente neoplasia a livello mondiale nel sesso femminile, è la seconda causa di morte nella donna nonché prima causa di morte per patologia neoplastica nel sesso femminile. Si calcola che ogni anno 1 donna su 13 sviluppi un cancro alla mammella e che complessivamente vengano diagnosticati

circa 20.000 nuovi casi di tumori al seno. Dal punto di vista epidemiologico l'incidenza è maggiore nei Paesi Occidentali e più economicamente avanzati, probabilmente per l'influenza di fattori di tipo ambientale e di abitudini di vita. In Italia si stimano oltre 300.000 donne affette da malattia e circa 30.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno, con livelli d'incidenza di poco inferiori rispetto alla media europea, configurandosi così, come vera e propria malattia sociale . Colpisce maggiormente le donne dopo i 25 anni di età con un picco di incidenza massima durante il periodo peri menopausale, intorno ai 45-50 anni; si registra inoltre un secondo picco tra i 60 e 65 anni di età ².

1.2.2 Fattori di rischio

Come per la maggior parte delle patologie neoplastiche, anche per il tumore alla mammella non si conoscono con esattezza i fattori eziologici, tuttavia studi epidemiologici condotti sull'argomento hanno evidenziato molteplici fattori di rischio, fattori, cioè, la cui presenza aumenta il rischio di sviluppare la neoplasia.

Innanzitutto fattori genetici: le donne con una familiare di primo grado affetta da cancro della mammella hanno una probabilità doppia o tripla di ammalarsi e in età più giovane rispetto alla restante parte della popolazione femminile. Questa rappresenta una forma di familiarità di tipo multi genica, non è possibile infatti riconoscere degli specifici geni che modificati aumentano in questi soggetti il rischio di tumore al seno. Solo per un 5% di casi di carcinoma della mammella si sono riscontrati delle mutazioni a geni specifici, il BRCA 1 e BRCA2. Sono entrambi dei geni onco-soppressori le cui

mutazioni sono responsabili delle forme familiari di tumore della mammella. Il primo, BRCA1 è implicato sia nello sviluppo della neoplasia mammaria che nel carcinoma ovarico. Il BRCA2, invece, sembra coinvolto solo nella trasmissione del carcinoma mammario. In queste famiglie aumenta anche il rischio di cancro della mammella maschile. L'importanza di queste forme ereditarie risiede nel fatto che è possibile individuare i soggetti portatori della mutazione grazie alle tecniche di analisi molecolare, di modo che siano possibili una diagnosi e una terapia più precoci.

Altri fattori importanti sono quelli ormonali, in particolare la durata di esposizione agli estrogeni. Gli ormoni sessuali femminili sembrano svolgere funzione promotore nel carcinoma mammario. Importante è dunque valutare la durata dell'età fertile nella donna: tanto più è lungo, maggiore è il rischio di malattia. Rischio maggiore si ha per le donne che riferiscono dati anamnestici di menarca precoce e/o menopausa tardiva, a ciò infatti si associa un maggior periodo di esposizione della ghiandola agli estrogeni; la gravidanza ha un ruolo protettivo, per l'aumento di produzione di progesterone che protegge la mammella dalla trasformazione neoplastica, per cui le nullipare o il partorire in età >35 anni sono considerati fattori di rischio. Anche l'allattamento al seno è un fattore protettivo come la gravidanza, più è protratto più è considerato un fattore protettivo.

Si riconoscono anche dei fattori ambientali nell'eziopatogenesi del tumore mammario: una dieta ricca di grassi; il consumo di alcool; l'esposizione al fumo di tabacco sono considerati fattori di rischio.

L'obesità è un altro importante fattore di rischio in quanto nel tessuto adiposo, maggiormente rappresentato in queste donne, avviene la conversione degli androgeni circolanti in estrogeni. Si crea così una condizione di iperestrogenismo che favorisce la trasformazione neoplastica. Inoltre, il tipo di estrogeno che viene prodotto nell'adipe è differente rispetto quello normalmente prodotto dalle ovaie e pare avere un maggiore effetto cancerogeno.

Controverso e ancora oggetto di studio è il ruolo pro-cancerogeno svolto sia dagli estrogeni progestinici usati a scopo anticoncezionale che da quelli assunti dalle donne in epoca post-menopausale a scopi sostitutivi (TOS).

Sebbene alcune donne siano considerate ad alto rischio, il 75% di coloro che sviluppano una patologia neoplastica maligna della mammella non presenta alcuno dei fattori predisponenti noti al di fuori dell'età avanzata. E' opportuno pertanto riconoscere l'influenza che il parametro cronologico esercita nella patogenesi della neoplasia, relegando gli altri fattori di rischio ad un ruolo subalterno di cofattori³

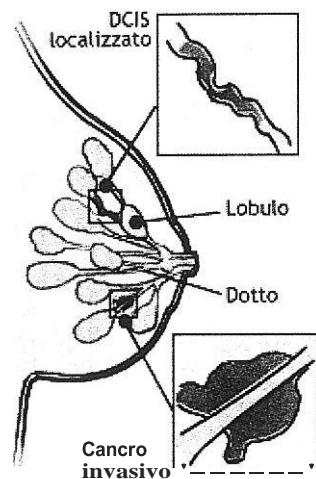
1.2.3 Anatomia patologica

Dal punto di vista anatomico patologico i più frequenti istotipi sono il carcinoma duttale e quello lobulare.

I due termini sono stati introdotti alcuni decenni fa, ritenendo che la prima forma derivasse dai dotti principali e la seconda dai lobuli. In realtà, la maggior parte dei carcinomi insorge nelle unità dotto-lobulari (UDL) e successivamente, per meccanismi ancora non ben

noti, dà luogo a tumori diversi, non solo per la loro morfologia, ma anche per il loro comportamento biologico.

Per entrambi i tipi si riconoscono una forma in situ ed una forma infiltrante. Il tipo duttale rappresenta circa il 75% dei tumori infiltranti, mentre il lobulare circa il 5%. A volte le cellule di un carcinoma duttale (nel 91% dei casi) o lobulare (meno



frequentemente), sia nella forma in situ che microinvasivo possono migrare fino a raggiungere l'epidermide del capezzolo o anche dell'areola, causando una flogosi della cute, spesso simile ad un eczema. Questo quadro è noto come malattia di Paget ed il suo riconoscimento clinico è di particolare importanza, in quanto si tratta di una forma tumorale a prognosi sfavorevole.

Le cellule tumorali, infatti, oltre ad interessare l'epidermide spesso interessano il derma e attraverso i linfatici lì presenti, diffondono facilmente ai linfonodi regionali e danno metastasi a distanza per via linfoematogena^{2,4}.

Il carcinoma infiltrante in assoluto più frequente è il duttale, caratterizzato da un'abbondante quantità di stroma fibroso o scleroalino, che gli conferisce una consistenza molto dura. Spesso si usa aggiungere al termine di carcinoma duttale infiltrante (o invasivo) le parole "non altrimenti specificato" (NAS, o NOS secondo la terminologia inglese), che distinguono questo istotipo da quelli più rari e a prognosi più favorevole quali il midollare, il mucinoso, il papillare e il tubulare. Il carcinoma lobulare infiltrante è caratterizzato

dal fatto che le cellule invadono lo stroma in filiere sottili, unicellulari (a fila indiana), spesso disponendosi concentricamente intorno alle strutture duttali o lobulari. Questo tumore più spesso del precedente è multifocale e bilaterale⁴. La metà dei casi di carcinoma insorge nel quadrante superiore esterno (QSE) della mammella, il 20% nell'area centrale o subareolare, il 10% in ciascuno dei rimanenti tre quadranti. La maggiore incidenza nel QSE è verosimilmente legata al fatto che in questa zona è presente la maggior parte dell'albero ghiandolare. Nella sua crescita invasiva un carcinoma di qualsiasi tipo può infiltrare la cute sovrastante e retrarla o può infiltrare la parete toracica e quindi rimanere fisso durante la palpazione. In seguito a una diffusa infiltrazione neoplastica dei vasi linfatici può verificarsi un linfedema della cute della mammella che diventa ispessita e dura, e assume un aspetto finemente granuloso detto a "buccia d'arancia", per la dilatazione degli orifizi di sbocco delle ghiandole annessiali; la linfoangiosarcoma, se molto diffusa, può causare un'intensa reazione infiammatoria dell'intera mammella, che diventa arrossata, tumefatta, dolente e dolorabile, dando luogo al cosiddetto carcinoma infiammatorio.

Sia i carcinomi infiltranti sia quelli in situ possono contenere delle microcalcificazioni, piccole, numerose e riunite in gruppi, con caratteristiche mammografiche specifiche che sono di grande utilità per la diagnosi di neoplasia maligna. La diffusione negli ultimi anni della mammografia, come indagine di screening nella popolazione femminile di età > 50 anni, ha permesso di individuare un maggior numero di pazienti in fase precoce di malattia. È aumentato notevolmente il numero di diagnosi di carcinomi in situ e carcinomi

non ancora evidenti clinicamente , lesioni non palpabili, ai quali si associa una prognosi notevolmente migliore. Questo ha permesso negli anni di ridurre la mortalità per questa malattia.

1.2.4 Evoluzione

I carcinomi invasivi della mammella diffondono inizialmente per via linfatica, dando metastasi in primo luogo ai linfonodi ascellari e mammari interni, con frequenza diversa secondo la zona della mammella in cui sono insorti. Dalla diffusione linfatica le cellule tumorali si fanno strada nel torrente ematico dando origine a metastasi a distanza. Le principali sedi di metastatizzazione per via ematica sono il polmone, fegato, le ossa e l'encefalo. Questa ultima fase di malattia oltre a correlare con una prognosi peggiore individua soggetti di quarto stadio i quali non sono candidati al trattamento chirurgico.

1.2.5 Stadiazione

La stadiazione del carcinoma della mammella è rilevante nella programmazione della strategia terapeutica. Per la corretta caratterizzazione di T (tumore) e di N (linfonodi ascellari), l'esame clinico e mammografico (cTNM) ed in particolare l'esame istopatologico (pTNM) costituiscono punti certi e insostituibili di riferimento. Sui criteri e sugli esami diagnostici per la definizione di M (metastasi) le indagini alle quali viene riconosciuto un ruolo sono:

- radiografia del torace

- ecografia addominale
- scintigrafia ossea

La stadiazione del carcinoma mammario, secondo il sistema TNM è universalmente accettata per consentire una descrizione dell'estensione della malattia neoplastica in un dato momento, ricorrendo a tre parametri:

- l'estensione del tumore primario (fattore T);
- l'estensione del coinvolgimento linfonodale (fattore N);
- le metastasi a distanza (fattore M).

Classificazione TNM secondo l'UICC (1997)

T *Tumore primitivo*

Tx Il tumore primitivo non può essere definito

TO Non segni del tumore primitivo

Tis Carcinoma in situ; carcinoma intraduttale, o carcinoma lobulare in situ o malattia di Paget (1) del capezzolo senza che sia evidenziabile il tumore

T1 Tumore di 2 cm o meno nella dimensione massima

T1a Tumore di 0,5 cm o meno nella dimensione massima

T1b Tumore superiore a 0,5 cm ma non più di 1 cm nella dimensione massima

T1c Tumore superiore a 1 cm ma non più di 2 cm nella dimensione massima

T₂ Tumore superiore a 2 cm ma non più di 5 cm nella dimensione massima

T3 Tumore superiore a 5 cm nella dimensione massima

T4 Tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute (2)

T4a Estensione alla parete toracica

T4b Edema (inclusa la pelle a buccia d'arancia), od ulcerazione della cute della mammella o noduli satelliti della cute situati nella medesima mammella

T4c Presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b

T4d Carcinoma infiammatorio (3)

N *Linfonodi regionali*

Nx I linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio se precedentemente asportati)

NO Non metastasi nei linfonodi regionali

NI Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali mobili

N₂ Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra di loro o ad altre strutture

N3 Metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali

M *Metastasi a distanza*

M La presenza di metastasi a distanza non può essere accertata

MO Non metastasi a distanza

MI Metastasi a distanza (comprese le metastasi nei linfonodi sopraclaveari)

1. La malattia di Paget associata a tumore viene classificata secondo la dimensione del tumore.
2. La parete toracica include le coste, i muscoli intercostali ed il muscolo dentato anteriore, ma non i muscoli pettorali.
3. Il carcinoma infiammatorio della mammella è caratterizzato da un diffuso indurimento infianunatorio della cute con bordo crisipelatoide, di solito senza una massa sottostante palpabile.

4. Se la biopsia della cute è negativa e non vi è un cancro primitivo localizzato misurabile, quando la diagnosi clinica è di carcinoma infiammatorio (T4d) nello staging patologico la categoria T va indicata come pTx. Quando si effettua la classificazione pT, come dimensione del tumore va considerata la componente invasiva. Se esiste un'ampia componente in situ (ad esempio 4 cm) ed una limitata componente invasiva (ad esempio 0.5 cm) il tumore va codificato pT1a. L'affondamento della cute, la retrazione del capezzolo, le altre modificazioni cutanee, fatta eccezione per quelle di T4, possono esservi nei T1, T2 o T3 senza modificarne la classificazione.

Il tumore del seno viene classificato in cinque stadi:

Stadio O: è chiamato anche carcinoma in situ. DCIS o LCIS

Stadio I: è un cancro in fase iniziale, con meno di 2 cm di diametro e senza coinvolgimento dei linfonodi.

Stadio II : è un cancro in fase iniziale di meno di 2 cm di diametro che però ha già coinvolto i linfonodi sotto l'ascella; oppure è un tumore di più di 2 cm di diametro senza coinvolgimento dei linfonodi.

Stadio III: è un tumore localmente avanzato, di dimensioni variabili, ma che ha coinvolto già anche i linfonodi sotto l'ascella, oppure che coinvolge i tessuti vicini.

Stadio IV: è un cancro già metastatizzato che ha coinvolto altri organi al di fuori del seno.

Se il tumore viene identificato allo stadio O, la sopravvivenza a cinque anni nelle donne trattate è del 98%, anche se le ricadute variano tra il 9 % e il 30 % dei casi, a seconda della terapia effettuata. Se i linfonodi

sono positivi, cioè contengono cellule tumorali, la sopravvivenza a cinque anni è del 75%.

Nel cancro metastatizzato la sopravvivenza media delle pazienti curate con chemioterapia è di due anni, ma vi sono casi in cui la sopravvivenza è molto più lunga, anche fino a dieci anni².

1.2.6 Trattamento

Il trattamento del carcinoma mammario ha subito enormi cambiamenti nell'arco dell'ultimo secolo ed in particolare nell'ultimo quarantennio. Questi cambiamenti sono stati una diretta conseguenza del mutare delle teorie patogenetiche e fisiopatologiche che stanno alla base di questa malattia. La terapia è divenuta sempre più multidisciplinare, richiede cioè, la stretta collaborazione tra diversi specialisti. Diversamente dal passato, quando il trattamento del cancro alla mammella era di pertinenza esclusivamente chirurgica, la terapia dei tumori in generale, e della mammella in particolare, deve essere concepita con un approccio multimodale dove, oltre alla chirurgia, rivestono un ruolo altrettanto importante la radioterapia, la chemioterapia, l'ormonoterapia e l'immunoterapia.

La scelta della terapia dipende dallo stadio della malattia, dall'aggressività biologica della neoplasia ma anche dalle dimensioni e dalla localizzazione nella mammella. Nella pianificazione di un programma terapeutico specifico per ogni paziente, il medico terrà conto inoltre di diversi fattori, tra cui l'età, il fatto di aver avuto o meno la menopausa, le condizioni generali e le dimensioni del seno. Oggi fortunatamente, grazie ai cambiamenti socio-economici ed

ambientali, al miglioramento delle metodiche diagnostiche, all'introduzione dei programmi di screening su larga scala che hanno permesso una diagnosi più precoce, nella maggioranza dei casi il trattamento chirurgico è il primo provvedimento che viene intrapreso. E non solo, spesso è possibile effettuare un trattamento conservativo, che persegue cioè ogni possibilità di preservare la mammella.

La terapia può avere intenti curativi per tumori al I, II, III stadio, mentre è da ritenersi solamente a scopo palliativo nelle pazienti al IV stadio o già precedentemente trattate che presentano metastasi a distanza o recidive locali non più suscettibili ad asportazione radicale.

L' intervento chirurgico prevede un tempo mammario, finalizzato all'asportazione radicale della neoplasia mammaria, e un tempo ascellare, per consentire una valutazione dei linfonodi e asportarli se interessati dal tumore.

Il padre comunemente riconosciuto della chirurgia del cancro mammario fu l'americano William Halsted (1852-1922), la cui teoria sosteneva che il tumore mammario fosse una malattia loco-regionale controllabile solo con il trattamento chirurgico. Il trattamento, ormai abbandonato, prevedeva l'asportazione in blocco della mammella, dei muscoli pettorali e dei linfonodi ascellari indipendentemente dallo stadio di malattia. Questo intervento prende il nome di ***mastectomia radicale***.

Per alcuni questa tecnica venne considerata incompleta perché non affrontava il problema delle possibili metastasi linfonodali alla catena mammaria interna. Pertanto altri chirurghi introdussero interventi ancora più estesi, le cosiddette ***mastectomie allargate***, che oltre ai

linfonodi ascellari comprendevano la rimozione dei linfonodi della mammaria interna e, in alcune versioni, addirittura dei linfonodi mediastinici, sovraclaveari e di una porzione di parete toracica.

Questi interventi non diedero però i risultati attesi: uno studio multicentrico degli anni 70' dimostrò che non vi era differenza fra la mastectomia di Halsted e le allargate in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia. Inoltre erano degli interventi molto demolitivi gravati da un grosso impatto estetico. Cominciò a diffondersi un nuovo modo di considerare il carcinoma mammario: non più come malattia loco-regionale, ma come malattia sistemica fin dall'inizio, indipendentemente dalla tecnica chirurgica utilizzata (teoria di Fisher²⁵). L'evoluzione in senso conservativo è stata da allora rapida ed eclatante per la chirurgia della mammella.

Dal concetto di "massimo trattamento tollerato" si è ora arrivati a quello di "minimo trattamento efficace".

Le procedure conservative oggi adottate comprendono la **tumorectomia**, asportazione del nodulo tumorale con una piccola porzione di tessuto normale circostante e la **quadrantectomia**, asportazione dell'intero quadrante mammano interessato dalla neoplasia con la cute sovrastante

La terapia chirurgica conservativa può essere eseguita per tumori di piccole dimensioni (in genere <2cm); per lesioni unifocali; in assenza di abbondante componente intraduttale. Deve essere valutata inoltre la localizzazione del tumore nella ghiandola e la grandezza della mammella.

La mastectomia viene scelta, invece, nei casi di tumori di grandi dimensioni, nelle neoplasie multicentriche, che interessano quadranti diversi; in presenza di una abbondante componente intraduttale; se vi sono delle controindicazioni alla radioterapia e nelle donne non motivate alla conservazione del seno².

Gli interventi di mastectomia attualmente praticati sono la **mastectomia radicale modificata** , *secondo Madden*, con asportazione della ghiandola più cute e linfonodi ascellari con risparmio di entrambi i muscoli pettorali o *secondo Patey*, che differisce dal precedente per il fatto che si ha anche l'asportazione del piccolo pettorale con risparmio del solo grande pettorale; e la **mastectomia sottocutanea (skin-sparing e/o skin-nipple-sparing)**, che prevede l'asportazione della ghiandola mammaria con risparmio della cute e del capezzolo sovrastante. Quando viene effettuata una mastectomia radicale o sottocutanea, si ricorre in genere a procedure ricostruttive, che possono essere eseguite nella stessa seduta o anche in tempi successivi. Si sta delineando sempre più una nuova figura professionale in ambito senologico, il *chirurgo oncoplastico*, il quale associa la necessità della radicalità chirurgica alla necessità di garantire la cosmesi, cioè un buon risultato estetico.

Ulteriore evoluzione nel trattamento conservativo del tumore alla mammella è rappresentato dalla chirurgia dei linfonodi ascellari. Fino agli anni novanta il gold standard di trattamento era rappresentato dalla linfadenectomia ascellare (ALND). Con l'introduzione della tecnica di biopsia del linfonodo sentinella (BLS), questo trattamento viene riservato solo alle pazienti che mostrano positività metastatica in

questo linfonodo. Si ritiene infatti che, qualora la neoplasia sia in uno stadio per cui le cellule tumorali abbiano invaso il torrente linfatico, il primo linfonodo ad essere interessato dalla malattia sia il linfonodo sentinella. Il principio fondamentale di questa tecnica è che se il linfonodo sentinella è negativo anche il resto dei linfonodi saranno liberi da malattia per cui in queste donne la dissezione del cavo ascellare è considerato un over-treatment. La dissezione ascellare comporta infatti sequele significative (quale il linfedema dell'arto superiore omolaterale) che possono essere evitate con questa metodica.

CAPITOL0 2

2.1 IL linfonodo sentinella

Nella stadiazione e terapia chirurgica del carcinoma mammario, la tecnica del linfonodo sentinella sta acquisendo via via un ruolo sempre più importante, nell'ottica sia di una prevenzione delle complicanze post-chirurgiche (linfedema dell'arto superiore in particolare), che di una riduzione della durata degli interventi e delle degenze ospedaliere. Con il termine "linfonodo sentinella" s' intende, appunto, il primo linfonodo che riceve il flusso linfatico proveniente dall'area della mammella interessata dalla neoplasia e, con essa, eventuali cellule neoplastiche trasportate per via linfatica. Questa tecnica trova la propria giustificazione fisiopatologica nell'osservazione che la diffusione metastatica delle cellule neoplastiche, dal focolaio tumorale primitivo ai linfonodi ascellari, avviene in modo regolare e progressivo, senza cioè, di solito, salti di livello dal I al II e quindi al III livello ascellare. La negatività istologica del linfonodo sentinella consente quindi di escludere, con ragionevole sicurezza, l'interessamento metastatico dell'intera catena linfonodale ascellare, evitando alla paziente una inutile dissezione ascellare completa.

La metodica è stata proposta a partire dagli anni '70, da Ramon Cabanas⁷, il quale applicò per primo la biopsia del linfonodo sentinella

nella terapia del cancro del pene e del testicolo. Successivamente cominciò ad essere impiegata nel trattamento del melanoma; nel 1992 Morton⁸ pubblicò la sua esperienza con il LS su pazienti con melanoma, riferendo che la concordanza tra lo stato del linfonodo sentinella e quella degli altri linfonodi regionali era del 99%. Alla metà degli anni '90, infine, fu prontamente indagata anche nel tumore della mammella. Le prime esperienze di biopsia del linfonodo sentinella, utilizzando un radiotracciante per la sua identificazione, furono pubblicate da Krag⁹ nel 1993 in un piccolo studio pilota di 18 pazienti, mentre l'anno successivo Giuliano¹⁰ riportò la sua esperienza usando come tracciante un colorante vitale in 174 pazienti con tumori T1 -T2 (tasso di identificazione del LS 65%).

La possibilità di avere finalmente a disposizione un metodo minimamente invasivo, in grado di riconoscere un interessamento metastatico anche minimo in pazienti con ascella clinicamente negativa e di identificare le pazienti con linfonodi negativi sollevò immediatamente grande interesse ed in tutto il mondo la metodica fu estensivamente studiata con lo scopo di comparare l'efficacia terapeutica della BLS rispetto alla classica ALND.

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 nei confronti degli altri linfonodi ascellari asportati, sia per quanto riguarda il valore predittivo positivo (raccomandazione tipo A, livello di evidenza I).

2.2 Linee Guida alla biopsia del linfonodo sentinella

Negli anni sono state proposte numerose raccomandazioni riguardo la metodica della biopsia del linfonodo sentinella nel carcinoma mammario. In questo lavoro prenderemo in analisi le Linee Guida della FONCaM, Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario, e le Linee Guida dell' American Society of Clinical Oncology (ASCO) Expert Panel^{5,6}

2.2.1 Indicazioni

L' orientamento generale in entrambi i protocolli riserva la metodica ai ***carcinomi mammari infiltranti con ascella clinicamente negativa***.

La FONCaM⁶ indica il BLS in donne con *carcinoma infiltrante della mammella con diagnosi accertata*; la diagnosi può aversi in seguito ad esame bioptico, ad esame citologico su ago aspirato o dopo esame istologico su pezzo operatorio in donne che sono state sottoposte a tumorectomia, ampia resezione o quadrantectomia. Un esame citoaspirativo sospetto con quadro strumentale suggestivo di carcinoma invasivo, può essere indicazione sufficiente per effettuare la biopsia del LS.

Nelle indicazioni ASCO⁵ viene sottolineata l'importanza della negatività clinica ascellare nelle donne da sottoporre a BLS. La metodica, infatti, è gravata da un elevato rischio di falsi negativi in quanto l'ampio volume tumorale nel linfonodo evidenziabile clinicamente, può interferire con l'assunzione del tracciante utilizzato

per l'identificazione del LS portando così ad individuare erroneamente altri linfonodi come sentinella, possibilmente liberi da malattia. L'ASCO raccomanda dunque di considerare il linfonodo clinicamente sospetto direttamente come sentinella senza effettuare la metodica di routine per la sua identificazione e procedere con la dissezione ascellare qualora il patologo confermi la natura neoplastica del suddetto linfonodo.

Ulteriori indicazioni sono:

- *tumore primitivo <5cm (T1-T2)*. L'ASCO indica un limite di grandezza del nodulo mammario per eseguire la BLS, differentemente dalla FONCaM che non considera questo fattore una limitazione all'esecuzione della metodica. L'ipotesi iniziale era infatti che questi tumori potessero avere più vie di drenaggio linfatico e che, quindi, il rischio di non individuare correttamente il linfonodo (o i linfonodi) sentinella fosse elevato. Numerosi studi hanno però dimostrato che l'accuratezza della BLS non cambia nei tumori di grandi dimensioni. Nonostante questi dati, l'ASCO ha concluso che i dati sulla accuratezza della metodica sono insufficienti per donne con tumore T4, non infiammatorio, e perciò non raccomanda la BLS per studiare l'ascella in donne con tumori > 5 cm ed ascella clinicamente negativa.
- *lesioni mammarie radiologicamente e/o clinicamente multicentriche*. La presenza di tumori multipli posti in quadranti diversi della mammella (multicentricità) è stata considerata in passato una classica controindicazione alla BLS perché si

riteneva che vi fossero diverse vie di drenaggio. Molteplici esperienze, tuttavia, hanno riportato ottimi risultati nella BLS anche in questi tumori, sia utilizzando iniezioni multiple in corrispondenza delle diverse sedi interessate, sia con un'unica iniezione subareolare del tracciante. Tutti gli studi confermano che il linfonodo sentinella rappresenta il primo linfonodo di drenaggio della mammella per intero e non dello specifico tumore, pertanto la BLS appare fattibile in queste pazienti con ascella clinicamente negativa. Questa è indicazione comune ai due protocolli considerati.

- *carcinoma mammella maschile*. il carcinoma della mammella maschile è poco frequente, ma la sua diagnosi spesso avviene in fase avanzata. Non abbiamo molto studi al riguardo ma il trattamento potrebbe essere parallelo al carcinoma nella donna. L'ASCO conclude che i pochi dati a disposizione non permettono di fornire delle indicazioni certe sull'uso del BLS nel carcinoma della mammella nell'uomo.

2.2.2 *Controindicazioni assolute*

Entrambe le linee guida individuano come controindicazioni assolute:

- *Carcinoma infiammatorio*; attualmente non abbiamo dati sufficienti per poter raccomandare la BLS in donne con carcinoma infiammatorio. Il rischio di LS falsi negativi in queste condizioni potrebbe essere troppo elevato in quanto i linfatici sub dermici sono parzialmente ostruiti, contengono

emboli tumorali e sono alterati funzionalmente. L'ASCO considera il *carcinoma localmente avanzato T4* (con invasione di cute/o della parete toracica) al pari del carcinoma infiammatorio, per cui non indica nemmeno in questi casi l'utilizzo del BLS come riportato precedentemente

- *ascella clinicamente sospetta.*

2.2.3 *Controindicazioni relative e controverse*

Vi sono numerose controversie sull'affidabilità della metodica in varie circostanze di seguito riportate, per alcune delle quali tutt'ora vi sono delle discordanze di pareri tra i due protocolli considerati.

- *Pregressa chemioterapia premarza o preoperatoria (neoadiuvante) per ridurre il diametro tumorale.* Pazienti che vengono sottoposti a terapia neoadiuvante per avere un down-staging della malattia, possono ottenere anche una regressione clinica dell'ascella. Alcuni Autori affermano che la chemioterapia può sterilizzare l'ascella nel 30-40% delle pazienti con linfonodi palpabili, per cui l'applicazione della BLS in queste pazienti è tutt'ora controverso. Non è noto il significato biologico di un down-staging con eventuale negativizzazione del LS dopo terapia, probabilmente ulteriori studi o metanalisi dei dati esistenti potranno rimuovere anche questa controindicazione, ma sia la FONCaM che l'ASCO al momento sono concordi nel giudicare poco esauritivi i risultati attuali. Si suggerisce pertanto 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. Il carcinoma duttale in situ, per definizione, non dà metastasi, ma è noto che in alcuni casi possano essere riscontrate metastasi linfonodali, forse perché un'area di microinfiltrazione può sfuggire all'esame del patologo, soprattutto se la neoplasia è di grandi dimensioni (0-13%). L'incidenza di microinvasività aumenta se il tumore è palpabile, di grosse dimensioni (>5cm), di alto grado o se la paziente è giovane. La FONCaM consiglia la biopsia del LS nei casi in cui il sospetto di microinvasione sia elevato, secondo questi parametri. Le linee guida ASCO indicano alla biopsia le *pazienti con DCIS che sono candidate all'intervento di mastectomia*, data l'impossibilità di reperire il LS dopo la asportazione della mammella; mentre non raccomandano l'uso del LS nelle pazienti con DCIS candidate al trattamento conservativo. Come per la FONCaM consigliano la biopsia nei casi di carcinomi in situ di alto grado e >5cm.
- *Stato di gravidanza e allattamento*. La metodica non comporta problemi teratogenetici e il tasso di migrazione non sembra, dai pochi dati esistenti, compromesso. La FONCaM suggerisce di valutare con la paziente la situazione prima della fine dell'organogenesi (prime 20 settimane) e di bloccare la montata latte prima di procedere all'intervento chirurgico in caso di allattamento. Per l'ASCO i dati sono insufficienti per cui considera la gravidanza una controindicazione alla BLS.

- *Pregressa chirurgia mammaria o ascellare per motivazioni non oncologiche.* L'ASCO individua un'altra controindicazione all'uso del BLS: donne precedentemente trattate chirurgicamente al seno o all'ascella per cause non neoplastiche (es. mastoplastica riduttiva o additiva). Questi tipi di interventi potrebbero aumentare il rischio di falsi negativi per LS e di fallimento della metodica conseguentemente alla manipolazione dell'organo. Non si hanno ancora, comunque, risultati certi per cui l'ASCO sconsiglia la biopsia in questi casi.

2.2.4 Indicazioni alla successiva dissezione ascellare

- *Metastasi al LS.* L'indicazione attuale in entrambe le linee guida è quella di eseguire la linfectomia ascellare in presenza di metastasi >2mm;
- *Micrometastasi e ITC.* Non esistono attualmente delle linee guida standardizzate al riguardo, si attendono risultati maggiori dagli studi randomizzati ancora in corso. In attesa di dati soddisfacenti, sia l'ASCO che la FONCaM raccomandano l'esecuzione della dissezione ascellare;
- *LS non migrato o non identificato durante l'intervento chirurgico.*

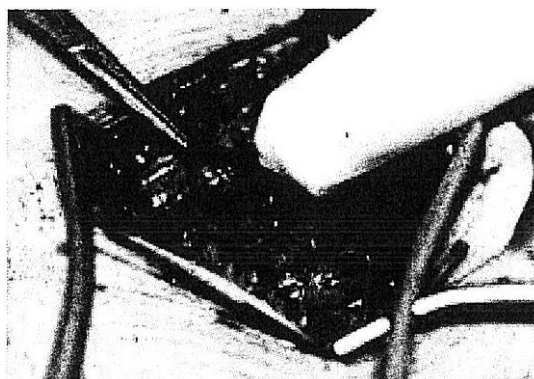
2.3 Tecnica della biopsia del linfonodo sentinella

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.

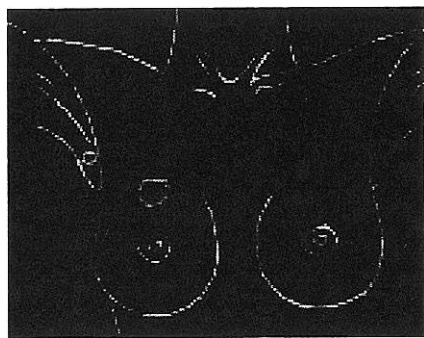
La metodica per l' identificazione del LS prevede l'iniezione di un tracciante che segua le stesse vie linfatiche del tumore e si fissi nel primo linfonodo, evidenziandolo.

Le due categorie di traccianti comunemente utilizzate comprendono i coloranti vitali ed i radiofarmaci .

I primi esperimenti furono fatti utilizzando il metodo della *colorazione vitale* che consiste nell'iniettare qualche minuto pnma dell'intervento *patent blu - V* o *biosolfan blu* in prossimità del tumore. Il colorante diffonde rapidamente nella rete linfatica raggiungendo il linfonodo sentinella, che può essere agevolmente identificato per la sua colorazione blu.



La percentuale piuttosto alta di insuccessi portò alla sperimentazione di metodi alternativi basati sull'impiego di traccianti radioattivi e che diedero risultati migliori. A tale scopo si utilizza l'albumina sierica marcata con tecnezio 99m che abbastanza rapidamente raggiunge il LS. Questa tecnica, rispetto alla precedente, è molto più indaginosa e



costosa perché richiede ambienti protetti e personale specializzato in medicina nucleare ma è quella maggiormente praticata nei centri di senologia.

Utilizzando il tracciante radioattivo, l'esecuzione di una scintigrafia successiva fornisce senza dubbio al chirurgo alcuni dati in più.

Alcuni lavori di recente comparsa hanno posto in dubbio la reale utilità della linfo-scintigrafia, ritenendo sufficiente l'iniezione del tracciante radioattivo senza successiva visualizzazione; infatti le percentuali di corretta identificazione del linfonodo sentinella non vengono modificate dal fatto che la linfo-scintigrafia sia stata o meno eseguita. In realtà la linfo-scintigrafia offre innegabili vantaggi: consente di seguire il percorso della linfa dal tumore primitivo verso la stazione linfonodale, identifica i collettori linfatici, evidenzia il primo linfonodo di drenaggio e gli eventuali linfonodi captanti successivi e permette anche di quantizzare la frazione di tracciante captata dai linfonodi, oltre ad evidenziare, anche se raramente, eventuali linfonodi sentinella extra-ascellari.

Si concorda che la linfo-scintigrafia preoperatoria è un sostanziale complemento alla ricerca intraoperatoria del linfonodo sentinella e va

considerato di rilevante aiuto per l'identificazione intraoperatoria del linfonodo da asportare.

Al momento dell'intervento il chirurgo riesce a reperire il linfonodo sentinella osservandone la colorazione blu, se è stato usato il colorante vitale, o rilevandone l'alto tasso di radioattività, dovuto alla concentrazione del tracciante, mediante una sonda speciale, *Gamma Probe*, fatta passare in corrispondenza dell'area linfonodale.



Talora vi sono discrepanze tra la linfoscintigrafia ed il reperto intraoperatorio, nel senso che usualmente la sonda per radiochirurgia consente di reperire il linfonodo sentinella anche in casi in cui la linfoscintigrafia è risultata negativa. Non è inoltre inusuale che il numero di linfonodi marcati identificati intraoperatoriamente sia maggiore di quello segnalato dalla linfoscintigrafia, particolarmente se sono state acquisite solo le immagini precoci. La frequenza con cui si riscontrano linfonodi sentinella multipli è variabile nelle diverse casistiche, ma sostanzialmente il numero medio di linfonodi asportati oscilla tra 1,5 e 2. Si è concordi sulla necessità di non limitarsi all'exeresi del solo linfonodo più radioattivo in presenza di linfonodi

marcati multipli. Tuttavia finora non vi è stato un comportamento uniforme sul limite numerico dei linfonodi da asportare. Si conviene che la regola del 10% (asportazione di tutti i linfonodi con un numero di conte superiore al 10% di quello del linfonodo più caldo) possa rappresentare un riferimento standard^{11 12}.

La corretta individuazione del linfonodo sentinella, in mani esperte, raggiunge valori molto alti, del 95-99%, se vengono usati insieme il colorante vitale ed il tracciante radioattivo e consente di esaurire il trattamento chirurgico della neoplasia in un'unica seduta.

Molto importante è la sede d'iniezione del tracciante: intratumorale, peritumorale profonda, intradermica o subdermica.

Di tutte la subdermica è sicuramente la più diffusa, poiché consente la rapida visualizzazione del LS ascellare, dato che la rete linfatica a questo livello è molto rappresentata.

Recentemente è stata introdotta la via d'iniezione subareolare: in questa sede vi è il plesso linfatico di Sappey, nel quale convergono linfatici provenienti da tutta la mammella.

Numerosi studi hanno dimostrato che la via subareolare, peritumorale profonda ed intradermica sull'area tumorale, evidenziano lo stesso linfonodo sentinella.

Ciò suggerisce che la linfa proveniente da diverse regioni della mammella raggiunga comunque lo stesso linfonodo ascellare, cioè esiste un unico LS per l'intera mammella.

La via subareolare rappresenterebbe, pertanto, un'utile metodica in caso di tumori non palpabili, i tumori multicentrici o quelli già escissi.

2.4 Esame istologico del L.S.

Affinchè la procedura del linfonodo sentinella sia appropriata, il chirurgo deve identificare e rimuovere tutti i reali linfonodi sentinella ed il patologo deve attentamente e sistematicamente esaminarli. Generalmente l'esame istologico viene eseguito in estemporanea, nel corso cioè della stessa seduta operatoria, così che il chirurgo, entro 30-40 minuti circa, possa avere una diagnosi istologica e decidere il trattamento successivo. Oltre all'esame estemporaneo al congelatore, il linfonodo sentinella può essere analizzato con esame definitivo dopo fissazione in formalina e inclusione in paraffina. Questo metodo, però richiede più tempo per cui il referto istologico non può essere pronto prima delle 24-48 h dall'intervento; in questo caso si richiederebbe un secondo intervento qualora l'esame del LS risultasse positivo per eseguire l'ALND. Entrambe le tecniche di studio possono essere utilizzate, purchè le pazienti vengano informate della possibilità e dei rischi di un secondo intervento per eseguire la dissezione del cavo ascellare.

All'esame intraoperatorio (estemporaneo) il linfonodo sentinella viene congelato e sezionato tramite criostato. Le varie sezioni vengono colorate con la classica colorazione ematossilina-eosina e osservate al microscopio elettronico. In caso di dubbio diagnostico si rimanda la diagnosi ad esame definitivo. Dopo una prima valutazione al congelatore, infatti, il pezzo viene comunque preparato per l'esame definitivo. È possibile che il sezionamento del pezzo al congelatore possa alterare il potenziale diagnostico del tessuto e la qualità del pezzo congelato è peggiore rispetto quello ben fissato⁵; comunque, in centri specializzati, l'esame al congelatore rimane il gold standard

dello studio estemporaneo del LS fornendo una buona sensibilità per il rilevamento di metastasi.

Alla fine dell'esame il patologo fornisce il risultato sulla base dei criteri di stadiazione del sistema AJCC/UICC:

- assenza di metastasi linfonodali, NO;
- *macrometastasi*, deposito metastatico che misuri almeno 2 mm o più nel diametro maggiore e/o le metastasi a due o più linfonodi. Il numero totale dei linfonodi interessati da questo tipo di metastasi determina l' N nella stadiazione;
- *micrometastasi*, identifica l'impianto di cellule metastatiche per un'estensione compresa tra 0,2-2,0 mm di diametro massimo. Attualmente non costituisce indicazione per eseguire linfadenectomia del cavo ascellare.
- *cellule tumorali isolate (ITC)* si intende invece la presenza di singole cellule tumorali o in piccoli clusters che non misurino oltre 0,2 mm nel loro diametro maggiore, che non mostrino tipica attività metastatica, invasione vascolare o superamento della parete del seno linfatico. Sono classificate come pNO(in).

2.5 Falsi negativi e falsi positivi

Gli studi sul valore predittivo del linfonodo sentinella 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 linfonodo sentinella hanno dimostrato la validità della metodica sia per quanto riguarda il valore predittivo negativo del linfonodo sentinella nei confronti degli altri linfonodi ascellari asportati, sia per quanto riguarda il valore predittivo positivo. La metodica è in grado di riconoscere un interessamento metastatico, anche minimo, in pazienti con ascella clinicamente negativa. L'esperienza dei diversi Autori dimostra valori di affidabilità variabili dal 65-90% per il colorante vitale, al 94-99% per l'uso del tracciante radioattivo combinato o meno con il colorante⁶ Pertanto è consigliabile utilizzare entrambe le metodiche anche se in base alle recenti esperienze è ormai chiaro che il tracciante radioattivo, in caso di unica metodica, dà maggiori garanzie che giustificano i costi più elevati.

La percentuale di falsi negativi e mancata identificazione del linfonodo sentinella si aggira intorno al 3-4%⁶.

Il linfonodo sentinella potrà essere istologicamente negativo all'esame intraoperatorio ma positivo al definitivo (3% dei casi) ed in tal caso si dovrà procedere, comunque, in seconda battuta alla dissezione ascellare. Nel caso in cui la falsa negatività sia dipendente da una inadeguatezza istologica, da un errore tecnico di inoculazione o da una non corretta tecnica chirurgica in pratica non sarà stato prelevato a scopo bioptico il vero linfonodo sentinella e quindi all'esame

istologico definitivo avremo sempre un linfonodo negativo per metastasi. Chiaramente il rischio di under-treatment per i pazienti aumenta all'aumentare dell'incidenza dei falsi negativi. L' ASCO raccomanda una formazione adeguata degli specialisti coinvolti e periodici controlli qualità dei centri al fine di ridurre il "false-negative rate"⁵. Nei casi di LS dubbio, si ricorre frequentemente all'immunoistochimica (IHC), tecnica di rilevamento che si basa sull'utilizzo di anticorpi anti cheratina marcati. Si tratta di una metodica molto sensibile tale per cui il rischio di falso positivo è elevato. L'IHC infatti, può identificare non solo cellule tumorali nel LS, ma colorare anche rare inclusioni epiteliali benigne, cellule dendritiche e residui cellulari trasportati dalle mani del tecnico o dalla lama da bisturi dando quindi una falsa positività. Riguardo le ITC, si è diffusa l' ipotesi di un loro possibile trasporto passivo al LS. Citologie diagnostiche, procedure di localizzazione o l'intervento chirurgico stesso (biopsia escissionale) possono farle diffondere attraverso i linfatici al LS.

L'esame istologico non può dirimere fra la metastatizzazione precoce e l'inoculo iatrogeno, pertanto si può avere una sovrastima del LS.

Tuttavia, il fatto che le ITC rientrino nella categoria pNo potrebbe risolvere il problema della valutazione clinica. Inoltre i risultati a breve termine non hanno mostrato prognosi peggiore per le pazienti con LS positivi alle sole citokeratine-IHC.

2.6 Metastasi ai linfonodi della catena mammaria interna

Con la diffusione della tecnica del linfonodo sentinella, grande attenzione è stata rivolta al significato clinico delle metastasi ai linfonodi extra ascellari, in particolare ai linfonodi della catena mammaria interna (intraMNL). L'incidenza di linfonodi captanti in sede mammaria interna varia tra l' 1 e il 28%¹³ dei casi e sembra in funzione di alcune caratteristiche clinico patologiche del tumore primitivo; quale la dimensione, più frequentemente il coinvolgimento della catena mammaria si ha per tumori di grandi dimensioni; l'invasione linfovaskolare viene considerato un forte fattore predittivo di metastasi intraMNL e la presenza di metastasi ascellari, il 75% di queste pazienti, infatti, ha un contemporaneo interessamento dei linfonodi del cavo, anche se è possibile riscontrare metastasi intraMLN isolate. Ad oggi, però, il significato clinico non è stato ancora chiarito, sembra essere un fattore prognostico negativo ma in letteratura vi sono pareri discordanti.

La presenza di linfonodi sentinella localizzati alla catena mammaria interna pone problemi particolari che vanno discussi caso per caso con la paziente. Il quesito maggiore è se queste metastasi debbano essere considerate al pari delle metastasi al LS ascellare e se quindi sia necessario o meno eseguire una dissezione del cavo.

Alcuni studi hanno valutato il problema, Shen et, 2004¹³ e Guth et al, 2006¹⁴ hanno concluso che in questi casi la dissezione ascellare andrebbe fatta in quanto dai loro dati emerge che la presenza di metastasi ai linfonodi della mammaria interna è significativamente

associata ad una prognosi peggiore sia nelle pazienti con interessamento isolato della catena mammaria interna che nelle pazienti con documentate metastasi ascellari. In contrasto a ciò, Intra et al.,2001⁵ afferma che quando vengono evidenziati sia un LS della mammaria interna che dell'ascella, sarà il LS ascellare a determinare la necessità o meno di un ulteriore ALND, mentre se si riscontra un LS della mammaria interna in assenza di un LS ascellare, in quel caso la dissezione ascellare potrebbe essere fatta per l' impossibilità di reperire un LS ascellare. Lo studio afferma, però, la necessità di prendere decisioni sulla base dei singoli casi e in base alla discrezione del chirurgo in quanto i dati ottenuti provengono da un numero di casi ristretto tale per cui non si possono dare delle indicazioni certe.

Un altro studio retrospettivo del Moffitt Cancer Center del 2005 ha dimostrato che un LS della mammaria interna metastatico isolato mostra, nei confronti di un LS ascellare positivo, prognosi più favorevole e se è l'unico metastatico con LS ascellare negativo, non impone la dissezione ascellare.

Allo stato attuale esistono dunque dei pareri discordanti sulla gestione delle metastasi alla catena mammaria interna, sono in corso degli studi al fine di fornire una risposta conclusiva.

CAPITOL0 3

Evoluzione nel concetto di linfonodo sentinella:

prospettive future

3.1 Management di micrometastasi e ITC del linfonodo sentinella

La dissezione del cavo ascellare rappresenta il gold standard di cura solo per le pazienti affette da carcinoma della mammella con macro metastasi (>2mm) al linfonodo sentinella evitando, lo stesso trattamento, in caso di micro metastasi (<2mm) o in caso di ITC (cellule tumorali isolate).

Secondo la più recente classificazione anatomo-patologica UJCC, per micrometastasi si intende, la presenza di un deposito metastatico, nel linfonodo analizzato, compreso tra i 0,2 e i 2 mm di diametro massimo; mentre si definiscono ITC la presenza di singole cellule o clusters cellulari di dimensione <0,2 mm. In tutte le pubblicazioni precedenti il 2002, ed in molte altre successive, il termine micrometastasi includeva anche la categoria delle ITC, ed il

coinvolgimento linfonodale veniva spesso classificato in base al metodo utilizzato per l'esame istologico e non in base alle caratteristiche qualitative che potrebbero distinguere le ITC dalle micrometastasi; oltre alla dimensione, le ITC infatti non mostrano evidenza di attività metastatica o penetrazione della parete dei vasi linfatici o ematici del linfonodo differentemente dalle micrometastasi. L' European Working Group for Breast Screening Pathology (EWGBSP) ha evidenziato che i termini micrometastasi e ITC venivano utilizzati in buona parte dei laboratori analizzati ma spesso con diverse definizioni, in piccole percentuali conformi alle definizioni TNM. Ciò ha senz' altro spostato l'attenzione sull' influenza del patologo nell' identificazione dei LS positivi. Un altro studio ha inoltre mostrato una percentuale di mancata rilevazione di metastasi nel LS durante controlli nei laboratori pari al 4%. Con l'utilizzo dell' IHC ci si attende inoltre una sovrastima per LS positivi del 6-13% rispetto alla metodica standard. La presenza di questi dati discordanti riguardo l'interpretazione istologica introduce un'ulteriore considerazione: i lavori in cui vengono considerati i LS e le micrometastasi secondo l'attuale classificazione TNM, potrebbero essere sbagliati nelle loro conclusioni, in quanto derivanti da un' errata interpretazione istopatologica a monte che avrebbe portato ad includere nel quadro delle micrometastasi molte ITC.

Sebbene la differenza tra le due è stata definita nei vari laboratori, c'è un dibattito ancora aperto riguardo il loro significato prognostico e sulla necessità di effettuare ulteriori trattamenti in queste pazienti, chirurgico (ALND) o meno. Il dubbio è se queste forme di interessamento linfonodale possano predire una riduzione della

sopravvivenza se paragonato a LS NO e se possono beneficiare di ulteriori trattamenti locali o sistemici.

L'attuale orientamento nella gestione del linfonodo sentinella con micrometastasi o ITC si basa sull'esperienza individuale dei diversi istituti specializzati e nelle personali preferenze dei chirurghi ed oncologi. Tutt'ora non esistono infatti delle linee guide standardizzate per la gestione di questi casi.

Diversi studi sono stati intrapresi per indagare la possibilità di eseguire la sola biopsia del LS in queste pazienti senza una completa ALND. Uno dei motivi della tendenza a rinunciare alla dissezione ascellare è di evitare spiacevoli conseguenze come il linfedema persistente all'arto superiore, le parestesie dell'avambraccio e dell'ascella, la debolezza del braccio operato, ognuno dei quali può limitare le attività di vita quotidiana.

Quando si voglia evitare la dissezione dei linfonodi ascellari è cruciale stimare il rischio di malattia residua nell'ascella, dalla quale consegue probabilmente un maggior rischio di recidiva locale. Il coinvolgimento dei linfonodi non sentinella (nLS) diventa fondamentale in questo senso. È stato dimostrato che l'85-90 delle pazienti con micrometastasi al LS non avevano malattia nei rimanenti linfonodi, la maggior parte di queste pazienti potrebbe evitare l'ALND, in quanto si è concordi nel ritenere che l'asportazione dei linfonodi negativi non comporti alcun beneficio e sia solo un over-treatment. In più la radioterapia post-operatoria e la chemioterapia adiuvante potrebbero eradicare eventuali depositi tumorali nei nLS. Rutledge et al¹⁶ hanno riportato un coinvolgimento anche dei nLS solo in un 3% delle

pazienti con micrometastasi al LS, in contrasto con un più importante 37% di interessamento dei linfonodi non sentinella nelle pazienti con macrometastasi al LS. Dunque il volume del deposito metastatico nel LS sembra essere correlato con la presenza di metastasi agli altri linfonodi. Anche la dimensione del tumore primitivo potrebbe essere utile nel predire lo stato dei linfonodi non sentinella; Reynolds et al¹⁷ e Chung et al¹⁸ hanno riscontrato che l'incidenza di metastasi ai nLS sembra dipendere dal T della lesione primitiva, nella maggioranza delle pazienti con T1-T2 non è stato riscontrato infatti un coinvolgimento al nLS. Da altri studi osservazionali è emersa l'importanza della valutazione delle caratteristiche biologiche del tumore per predire un coinvolgimento degli altri linfonodi; la presenza di invasione linfovaskolare, il grading elevato e l'espressione dei recettori ormonali sembrano essere dei fattori di rischio.

Diversi studi sono stati effettuati negli ultimi anni, tuttavia non è stato ancora possibile identificare una categoria certa di pazienti attraverso una singola caratteristica che consenta di dimostrare un rischio di metastasi ai nLS <1 0%, e che potrebbe quindi evitare una dissezione ascellare.

In assenza di risultati certi, perciò, l'impatto a lungo termine della biopsia del solo LS sul rischio di recidiva ascellare e sulla sopravvivenza in queste pazienti resta incerto. Per questi motivi, allo stato attuale, le linee guida ASCO e FONCaM raccomandano l'uso routinario dell'ALND in pazienti con LS micrometastatico, mentre non vengono poste indicazioni riguardo le cellule tumorali isolate.

I maggiori studi prospettici a favore della non dissezione ascellare nei casi di LS micrometastatico o con cellule tumorali isolate sono :

- IBCSG 23-01
- AATRM 048

L'IBCSG 23-01¹⁹ è uno studio prospettico multicentrico che ha lo scopo di verificare se la dissezione ascellare rappresenti effettivamente un over-treatment nelle pazienti con micrometastasi al solo linfonodo sentinella. Presso l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano, dal 2001 al 2010 sono state inserite nello studio pazienti di qualsiasi età con diagnosi certa di carcinoma mammario di dimensione < 5cm di diametro massimo, in assenza di linfonodi ascellari clinicamente sospetti, trattate chirurgicamente (mastectomia o trattamento conservativo, a seconda della scelta del chirurgo) e con uno o più micrometastasi o ITC ai linfonodi sentinella, ma non macrometastasi. Le pazienti sono state assegnate in maniera casuale a sottoporsi alla dissezione ascellare (gruppo ALND) o a nessun trattamento chirurgico successivo (gruppo no ALND). La biopsia del linfonodo sentinella poteva essere eseguita sia prima dell'intervento al tumore primitivo, che nel corso della stessa seduta operatoria. L'esame sul linfonodo è stato eseguito con la classica colorazione ematossilina-eosina, mentre l'esame immunohistochimico con citokeratina è stata utilizzata solo nei casi dubbi o nel forte sospetto di presenza di metastasi. Da un follow-up di 5 anni è emerso che non vi sono differenze in termini di sopravvivenza tra i due gruppi, inoltre rassicurante è stato il tasso di recidive locali molto basso (<1%) nelle pazienti alle quali non era stato effettuato l'ALND. È stato riscontrato

però un 13% di coinvolgimento di linfonodi non sentinella nel gruppo ALND. Galimberti et al affermano che la discrepanza tra il basso tasso di recidive locali nel gruppo no ALND e l'alta incidenza di coinvolgimento dei linfonodi non sentinella nel gruppo ALND potrebbe essere dovuto al trattamento sistemico e alla radioterapia "whole breast", che avrebbero potuto eliminare i residui metastatici ascellari. Infatti il 99% delle pazienti ha ricevuto il trattamento sistemico o la radioterapia o entrambi dopo il trattamento chirurgico. È possibile inoltre che i linfonodi ascellari intatti, attraverso meccanismi di immunosorveglianza, avrebbero potuto eliminare la scarsa componente di malattia. Queste ipotesi potrebbero ulteriormente orientare verso un risparmio dei linfonodi ascellari in queste donne.

La principale limitazione dello studio è stato il basso numero di pazienti con micrometastasi riscontrato, solo il 14% delle pazienti screenate hanno mostrato i criteri di selezione. Dai dati ottenuti, però, gli Autori sostengono che comunque la dissezione ascellare potrebbe essere evitata nelle pazienti che mostrano le caratteristiche considerate nell' IBCSG 23-01 così da ridurre ulteriormente le complicanze della chirurgia ascellare senza modifiche nella sopravvivenza globale. Il St Gallen Consensus Conference del 2011 ha già modificato le raccomandazioni in questa direzione, consigliando di evitare la ALND nelle pazienti con micrometastasi al LS.

Dagli stessi Autori milanesi ci giungono altri dati da uno studio retrospettivo effettuato presso lo stesso istituto (IEO)^{2°} . Sono stati analizzati 377 pazienti trattati per carcinoma della mammella tra il 1999 e il 2007 con micrometastasi al LS e che non avevano eseguito la

linfadenectomia ascellare per qualsiasi motivo (più frequentemente per rifiuto della stessa paziente o perché incluse nel trial IBCSG).

La sopravvivenza a 5 anni è stata del 97,3%, l'incidenza cumulativa delle ricorrenze locali è stato dell'1,6% e pare che la dimensione del tumore e il grado istologico possano essere stati influenti per questo ultimo dato. Gli Autori (Galimberti et al) affermano che dai dati ottenuti da questo studio è ragionevole discutere con la paziente la possibilità di non eseguire ulteriori trattamenti all'ascella qualora si abbiano micrometastasi al linfonodo sentinella, in particolare per le pazienti con tumore di piccole dimensioni (<2cm), di basso grado istologico, nelle quali il rischio di recidiva locale sia basso.

In Spagna, Solà et al²¹ hanno intrapreso un altro studio prospettico randomizzato, l'AATRM 048/13/2000. Sono stati inclusi pazienti con nuova diagnosi di carcinoma della mammella in fase iniziale (T<3,5 cm, NO clinico e MO) trattate con escissione chirurgica (mastectomia o trattamento conservativo) come pmo approccio e con micrometastasi al LS; differentemente dallo studio milanese sono state escluse le pazienti con cellule tumorali isolate. Le pazienti sono state divise casualmente in due gruppi, uno di controllo, nel quale le pazienti venivano sottoposte a una dissezione completa dei linfonodi ascellari e in un gruppo sperimentale nel quale invece venivano seguite con un follow-up clinico senza ALND. Dopo 5 anni di follow- up non sono state riscontrate significative differenze in termini di ricorrenza locale di malattia e di sopravvivenza tra i due gruppi. In conclusione Solà et al suggeriscono che alle pazienti con carcinoma della mammella in fase iniziale e micrometastasi al linfonodo sentinella, la linfadenectomia selettiva del LS è sufficiente per un

controllo regionale e a distanza della malattia, senza importanti conseguenze deleterie per la sopravvivenza. Anche in questo trial la limitazione principale è stato il numero esiguo dei pazienti (247) inclusi. A questo riguardo gli Autori affermano che l'ulteriore allungamento dello studio avrebbe potuto introdurre bias di interpretazione dei dati, in quanto il progredire delle tecniche sia in campo diagnostico che nel trattamento e i possibili cambiamenti nella terapia sistemica e nella radioterapia avrebbero potuto portare a delle sostanziali differenze tra le pazienti; per cui l'analisi dei risultati è stata effettuata solo sul campione iniziale.

A dimostrazione, invece, dell'impatto negativo sulla prognosi e sull'incidenza delle recidive locali delle ITC e micrometastasi rispetto un NO, riportiamo due studi olandesi: il MIRROR study e il più recente Netherlands study.

Il MIRROR study ²²⁻²⁶ è uno studio di coorte del 2009 che ha avuto come obiettivo la valutazione dell'impatto dell' ITC e micrometastasi sulla sopravvivenza libera da malattia a 5 anni nelle pazienti che hanno eseguito BLS. Nello studio sono state suddivise le pazienti in 3 gruppi in base al risultato finale dei linfonodi tramite BLS e/o ALND. Nel gruppo 1 sono state considerate le pazienti che non avevano metastasi linfonodali e che non avevano effettuato terapie sistemiche adiuvanti; nel gruppo 2 le pazienti con ITC o micrometastasi al LS che non avevano effettuato terapia adiuvante sistemica e nel gruppo 3, infine, sono state incluse le pazienti con ITC o micrometastasi trattate con terapia sistemica post operatoria. Il primo obiettivo dello studio fu quello di determinare se vi fosse una differenza tra le ITC o micrometastasi e l'evoluzione della malattia paragonando la

sopravvivenza libera da malattia (DFS) tra i gruppi 1 e 2. La DFS a 5 anni nel gruppo 2 fu significativamente peggiore rispetto a quella del primo gruppo (75,6 vs 85,7%). L' impatto negativo delle ITC fu uguale a quello delle micrometastasi.

Secondo endpoint del trial fu verificare se la terapia sistemica adiuvante modificasse il corso della malattia nelle pazienti con LS micrometastatico o con ITC, paragonando la DFS tra il gruppo 2 e 3. La sopravvivenza libera da malattia nei 5 anni fu significativamente peggiore nel secondo gruppo rispetto al gruppo 3 (76,5 vs 86,2%). Non furono riscontrate differenze di efficacia della terapia adiuvante tra le pazienti con ITC e quelle con micrometastasi. Da queste osservazioni gli Autori hanno concluso che la gestione dell'ascella metastatica deve essere ancora considerata al pari di quella del tumore primitivo, anche in presenza di coinvolgimento minimo dei linfonodi, affermando che la ALND non dovrebbe essere vista come un trattamento che appartiene al passato ma deve essere ancora considerata il successivo passo logico nel trattamento dei tumori avanzati.

Il Netherlands study ^{22 24 26} è un trial del 2012 nel quale si è tentato di valutare l'incidenza delle ricorrenze locali nelle pazienti con ITC e micrometastasi. Le pazienti con carcinoma invasivo della mammella furono divise in 3 gruppi: quelle con LS negativo, con ITC al linfonodo sentinella e infine le pazienti con LS micrometastatico. In assenza di ALND l'incidenza delle recidive locali a 5 anni fu 2,3; 2 e 5,6% rispettivamente. Gli autori hanno riscontrato un elevato indice di ricorrenze locali nelle pazienti con ITC o micrometastasi al linfonodo sentinella che non avevano eseguito la dissezione del cavo

ascellare, per cui affermano l'importanza dell'ALND, la quale dovrebbe rimanere raccomandato come trattamento standard per queste donne.

Continuano ad esserci dunque pareri discordanti nel management ascellare nelle pazienti con ITC e/o micro metastasi al LS, si attendono ulteriori risultati da studi clinici con un più lungo periodo di follow up e con una più attenta selezione dei parametri di trattamento e inclusione nei gruppi di confronto.

3.2 Macrometastasi al linfonodo sentinella:

è sempre necessaria la dissezione ascellare?

Negli ultimi anni, oltre che per i casi di linfonodo sentinella minimamente interessato (in presenza di micrometastasi o ITC), l'entusiasmo nella possibilità di evitare la dissezione ascellare nelle pazienti con linfonodo sentinella positivo si è diffuso anche in riferimento alle macrometastasi linfonodali.

Lo studio ZOO11 dell'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)2² 24 ha provocato molte controversie al riguardo, rappresenta, infatti, il principale trial di riferimento che ha messo in discussione la necessità di un ALND di completamento in queste pazienti. Il trial ZOO11 ha dimostrato che le pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale (T1 -T2), che possano quindi sottoporsi ad un trattamento chirurgico conservativo e con 1o 2 LS positivi per metastasi non beneficino in termini di sopravvivenza globale e di ricorrenze locali dello svuotamento ascellare. I risultati di questo

studio sono considerati da molti eccellenti, e potrebbero in futuro mutare le attuali linee guida di trattamento.

L'esecuzione della linfadenectomia ascellare alle pazienti con LS positivo era diminuito anche prima della pubblicazione dei risultati dell'ACOSOG Z001 1. Molti studi retrospettivi hanno messo in luce questa crescente tendenza.

Bilimoria et al^{24,26} hanno rivisto i dati dal National Cancer Data Base (NCDB) tra il 1998 e il 2005. Sono stati identificati 97.314 pazienti con linfonodi ascellari clinicamente negativi e metastasi al linfonodo sentinella. Di questi, il 20,8% ha avuto solo la biopsia del linfonodo sentinella senza effettuare una successiva ALND, mentre il 79,2% ha anche eseguito la dissezione ascellare. Si vide che il numero di pazienti che aveva eseguito la sola BLS per metastasi macroscopica era diminuita dal 24,2% al 16,7% mentre il numero delle pazienti con la sola BLS per micrometastasi aumentò dal 24,7% al 45,3%. In generale, si notò, che più frequentemente si preferiva evitare la dissezione del cavo per le pazienti più anziane (dai 56 ai 58 anni), che avevano tumori di piccole dimensione e di basso grado, trattate con chirurgia conservativa. In questo studio retrospettivo, dopo un follow up di 63 mesi, non sono state riscontrate differenze significative in termini di ricorrenze di malattia locale e di sopravvivenza globale tra le pazienti trattate con la sola escissione del linfonodo sentinella e quelle che avevano effettuato l'ALND successiva.

Yi et al²⁴ hanno eseguito uno studio simile su pazienti estrapolate dal database del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) tra il 1998 e il 2004. Un totale di 26.986 pazienti con carcinoma invasivo

della mammella e metastasi linfonodali hanno eseguito la BLS. Di queste il 16,4% ha eseguito la sola biopsia del LS, l'83,6% anche la ALND. Quando gli autori hanno valutato la tendenza a praticare la sola BLS, emerse una differenza tra le pazienti con micrometastasi e quelle con macrometastasi. Dal 1998 al 2004 la percentuale di pazienti con micro metastasi che hanno eseguito la sola BLS è aumentato dal 21% al 38%. Nelle pazienti con macrometastasi, la percentuale della sola BLS è anch'esso aumentato dal 5,7% al 13,1% tra il 1998 al 2002, mentre si è avuto una riduzione dal 13,1% al 10,6% nel periodo compreso tra il 2002 e il 2004. Allo stesso modo dei risultati del lavoro precedente, gli autori non hanno evidenziato differenze di sopravvivenza tra i due gruppi dopo un follow up di 50 mesi e le pazienti che avevano eseguito la sola biopsia del linfonodo sentinella avevano prevalentemente un'età compresa tra i 56 e i 59 anni, avevano tumori di piccole dimensioni o di basso grado e per la maggior parte erano stati eseguiti trattamenti chirurgici conservativi. Questi dati potrebbero riflettere un'aumentata fiducia da parte dei medici nell'evitare l'ALND nelle pazienti candidate alla radioterapia post operatoria.

Il fatto che la resezione RO, al fine di rimuovere tutti i linfonodi positivi, possa non essere più necessaria e che non influenza la sopravvivenza globale delle pazienti con carcinoma della mammella non rappresenta una idea innovativa. Nel 1977, infatti, un primo studio prospettico venne eseguito al fine di verificare la possibilità di eseguire trattamenti chirurgici alternativi rispetto la classica mastectomia radicale utilizzata fino ad allora. Il trial B-04 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)^{24 25 26} si è

mosso in questo senso ed ha fornito informazioni riguardo la naturale progressione della malattia nell'ascella e le conseguenze cliniche di un mancato trattamento ascellare. In questo studio vennero selezionate pazienti con linfonodi ascellari clinicamente negativi e suddivise in maniera casuale in 3 gruppi. Nel primo le pazienti vennero trattate con una mastectomia radicale (mastectomia più ALND), la mastectomia totale con irradiazione fu il trattamento per le pazienti del secondo gruppo, mentre nel terzo gruppo veniva eseguita solo una mastectomia totale senza ulteriori trattamenti locali. Questo studio ha fornito informazioni sulle conseguenze di un mancato trattamento sui linfonodi ascellari, nessun trattamento chirurgico, radioterapico né sistemico fu effettuato. Nel 40% dei pazienti del primo gruppo (mastectomia +ALND) all'esame patologico si riscontrò positività metastatica dei linfonodi ascellari. Questo dato indica che anche nelle pazienti che hanno eseguito la sola mastectomia hanno un'alta percentuale di linfonodi metastatici anche se clinicamente NO. Di queste pazienti, il 18,6% ha mostrato linfonodi clinicamente palpabili all'ascella durante il follow up e furono sottoposte ad una ALND successiva di salvataggio. Questo risultato è importante in quanto è meno della metà del numero di pazienti presunto. Dopo un follow up di 25 anni non sono emerse significative differenze nel tasso di ricorrenze locali di tumore e nella sopravvivenza globale in queste pazienti. Questi risultati supportano la teoria di Fisher secondo la quale *è la biologia del tumore della mammella a dettare la sua progressione, e non la mera presenza di un coinvolgimento linfonodale.*

Molti studi prospettici sono quindi iniziati cercando di dare una risposta conclusiva al problema di cosa fare in caso di LS positivo.

Nell'AMAROS trials 24, che ha già concluso lo studio ed è in follow up, le pazienti con linfonodo sentinella positivo sono state suddivise in due gruppi per sottoporsi alla dissezione ascellare (AD) o alla radioterapia dell'ascella (RT) rispettivamente. Si è ipotizzato che entrambe le modalità di trattamento avrebbero fornito gli stessi risultati di controllo locale e di sopravvivenza. L'interessante premessa dell'AMAROS è che l'irradiazione all'ascella potrebbe essere una più accettata e meno invasiva alternativa all'ALND. Nel trial sono stati messi a paragone la dissezione ascellare con la RT del cavo in pazienti con tumore della mammella in fase iniziale (T 0,5-3 cm) e con LS positivo. Lo studio iniziò nel 2001 con 4766 pazienti reclutati, l'obiettivo primario è quello di dimostrare la non inferiorità della RT ascellare rispetto l'ALND in termini di ricorrenza locale di malattia. La chemioterapia adiuvante è stata somministrata ad un numero simile di pazienti nei due gruppi, rispettivamente nel 58% delle pazienti del gruppo AD e nel 61% delle pazienti del gruppo RT. L'ormonoterapia adiuvante è stata effettuata nel 78% e 76% delle pazienti nei rispettivi gruppi di studio. Gli Autori affermano che la conoscenza dell'estensione del coinvolgimento linfonodale non ha influito sulla decisione nell'eseguire la terapia sistemica adiuvante, infatti, questa è stata effettuata prevalentemente in base alle caratteristiche del tumore e del paziente. Si attendono i risultati dal follow up ancora in corso.

Con lo stesso orientamento troviamo lo studio canadese del National Cancer Institute. Il MA.20 trial²⁴ ha dimostrato come l'aggiunta di

una RT regionale ascellare (RNI) alla irradiazione whole breast (WBI) rappresenta una ottima alternativa alla AD per ottenere un buon controllo locale nelle donne con LS positivo , trattate con chirurgia conservativa. Dal marzo 2000 al marzo 2007, 1832 pazienti sono state suddivise a ricevere una WBI o WBI + una regional nodal irradiation (RNI). La RNI include anche i linfonodi della catena mammaria interna, i sopraclavicolari e i linfonodi ascellari alti. Nel confronto tra la WBI+RNI e la sola WBI è stata riscontrata una riduzione delle ricorrenze loco-regionali (96,8% vs 94,5%) e a distanza (92,4 vs 87%). È emerso anche un miglioramento nella DFS (89,7% vs 90,7%) e nella OS (92,3 vs 90,7%). Sebbene i risultati di questo studio siano significativi e mostrano come la radioterapia ai linfonodi ascellari migliori il trattamento dei tumori alla mammella in fase precoce, non c'è attualmente un reale consenso tra gli specialisti riguardo la sua applicazione nel trattamento delle pazienti con LS positivi né tantomeno nel suo utilizzo in sostituzione della classica AD. La principale preoccupazione sull'estensione del volume da irradiare è che potrebbe aumentare il rischio di eventi avversi regionali, come polmoniti, linfedema e problemi cardiaci.

Infine l'ACOSOG Z0011 trial³, iniziato 1990, ebbe come obiettivo quello di determinare gli effetti di una mancata AD sulla sopravvivenza globale nelle pazienti con metastasi al LS. È uno studio prospettico multicentrico e randomizzato nel quale sono state considerate idonee, tra il 1990 e il 2004, tutte le donne con conferma istologica di carcinoma invasivo della mammella, con tumori clinicamente di 5 cm o meno (T1-T2), in assenza di linfonodi palpabili e con 1 o 2 linfonodi sentinella positivi per metastasi. L'esame

istologico del LS è stato considerato valido sia come esame definitivo che come esame estemporaneo al congelatore; è stata eseguita la classica colorazione H&E e i casi in cui la metastasi è stata identificata solo con la colorazione immunohistochimica non sono stati inclusi nello studio. Sono state inoltre escluse le pazienti con 3 o più linfonodi metastatici, con linfonodi metastatici "impacchettati" o con interessamento extranodale e coloro che avevano ricevuto una terapia neoadiuvante (sia ormono che chemio-terapia). Prima della randomizzazione le pazienti sono state stratificate in base all'età (<50 e >50 anni), in base allo stato dei recettori agli estrogeni e alla dimensione del tumore (<1cm, > 1cm e <2cm o >2cm); dopo di che le pazienti considerate idonee, sono state assegnate casualmente all'ALND o al gruppo nel quale nessun altro tipo di intervento all'ascella veniva eseguito. Tutte le pazienti hanno eseguito un trattamento chirurgico conservativo (tumorectomia o quadrantectomia), hanno effettuato una terapia radiante adiuvante (whole breast) e a discrezione dei vari medici è stata eseguita una terapia sistemica adiuvante (chemio o ormono terapia). Sono stati valutati la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e le ricorrenze locali a distanza. In totale sono state selezionate 891 pazienti (T1-T2, 1 o 2 LS+, MO), 445 furono assegnate al gruppo ALND e 446 al gruppo con sola BLS. La terapia adiuvante fu eseguita nel 96% delle pazienti del gruppo ALND e nel 97% delle pazienti del secondo gruppo. L'88,9% e l'89,6% delle pazienti rispettivamente nei due gruppi hanno ricevuto la radioterapia alla mammella residua. Da un follow up di 6,3 anni l'utilizzo della sola biopsia del linfonodo sentinella rispetto la dissezione del cavo non è risultata inferiore termini di sopravvivenza. La OS a 5 anni è

stata del 92,5% nel gruppo che ha eseguito solo la BLS e del 91,8% nel gruppo ALND; anche la DFS non ha mostrato grandi differenze tra i due gruppi, è stata rispettivamente dell' 83,9% e del 82,2%; la ricorrenza locale a 5 anni è stata dell'1,6% e 3,1% nei due gruppi rispettivamente. I risultati dello ZOO11 documentano un alto tasso di controllo loco regionale grazie alla moderna terapia multimodale, anche senza eseguire una ALND. In definitiva, la sola BLS non è inferiore al ALND di completamento e il numero totale di ricorrenze locali, la DFS e la OS sono risultate a favore della sola BLS. Gli eccellenti risultati ottenuti mettono in luce i multipli cambiamenti nel trattamento del carcinoma della mammella durante gli anni. Questi cambiamenti enfatizzano la necessità di rivalutare lo standard di terapia locale.

Il trial ha suscitato notevoli controversie e molte incomprensioni. Molti Autori^{22 26} hanno considerato i risultati dello ZOO11 non statisticamente rilevante dal momento che il trial è terminato prima del raggiungimento della dimensione del campione previsto. È stato concluso anticipatamente perché l'incidenza in entrambi i bracci è stata molto inferiore rispetto al previsto; dei 1900 pazienti previsti, in realtà lo studio è stato condotto su 891 pazienti. Il reclutamento è stato lento e gli Autori hanno ritenuto che lo studio non avrebbe raggiunto la dimensione del campione programmato in un lasso di tempo ragionevole. Tuttavia l'obiettivo mancato è stato solo il numero dei partecipanti, il che non dovrebbe essere significativo nel risultato da raggiungere, la elaborazione dei dati non è inficiata dal numero dei soggetti nel campione. In ACOSOG ZOO11 sono emersi comunque dei

dati molto significativi che probabilmente non sarebbero stati differenti in presenza di un campione di dimensione maggiore.

La durata del follow up è stata un'altra tematica discussa in quanto la morte nei carcinomi mammari in fase precoce (quali quelli considerati nel trial) avviene più tardivamente, soprattutto nei carcinomi ER positivi²². Lo studio ha avuto un follow up di 6,3 anni, ma gli Autori comunque affermano sia stato un tempo sufficiente a verificare l'incidenza delle ricorrenze locali, le quali si presentano più precocemente. Nel NSABP B04 e nell' ACOSOG ZOO10 si è visto infatti che le ricadute di malattia si hanno tra i 14 e i 19 mesi dal trattamento per cui nel trial ZOO11 è stato possibile stimare accuratamente questo dato.

Altri Autori hanno criticato ZOO11 per il fatto che si riferisse ad una popolazione molto selezionata. La maggior parte delle pazienti studiate infatti sono in età post menopausale, con carcinomi ER positivi e di tipo duttale. Il dubbio è se i risultati possano essere estesi anche alle donne giovani, con carcinoma mammario ER negativo o nei casi di carcinoma lobulare. Un'analisi successiva, condotta sullo stesso campione ZOO11, non ha evidenziato differenze di risultati tra le pazienti in epoca pre menopausale e tra le pazienti con ER negativo che hanno eseguito la ALND o meno, suggerendo che è improbabile che in questi gruppi la sola BLS al posto dell'ALND potrebbe essere dannosa²².

Delpech et al²⁷, in uno studio retrospettivo multicentrico del 2012, hanno dimostrato come sia possibile l'applicazione dei criteri ZOO11 in altre popolazioni. Nel trial sono state selezionate 188 pazienti con

LS positivo, ed estrapolate quelle che rientrassero nei criteri ZOO11. Le dimensioni del tumore, ER e il grado istologico sono stati valutati al fine di avere una più corretta comparazione dei dati. Tutte le pazienti selezionate avevano eseguito la dissezione del cavo per cui sono state paragonate al gruppo ALND del trial ZOO11. Inoltre il confronto è stato eseguito anche con le restanti pazienti selezionate ma non incluse nel primo gruppo poichè non conformi ai criteri ZOO11. Sono state valutate la OS e la DFS. Gli Autori non hanno riscontrato differenze significative tra le loro pazienti e la popolazione riportata in ZOO11. Nella valutazione tra le pazienti eleggibili alla non dissezione del cavo e quelle escluse è emerso che quest'ultime avevano una prognosi peggiore e una più alta percentuale di metastasi linfonodali. Questo risultato conferma l'importanza di una stretta aderenza ai criteri ZOO11. Il 69% delle pazienti studiate ha mostrato i criteri di selezione, così può essere ipotizzato che questa alta percentuale di donne possano beneficiare dell'omissione dell'ALND potendo ottenere così un minor rischio di morbidità e un miglioramento della qualità di vita dopo l'intervento. Quindi nonostante lo ZOO11 abbia dei parametri di selezione molto restrittivi, escludendo altre categorie di pazienti, è anche vero che la maggior parte delle donne con carcinoma della mammella rientra in questi criteri per cui la non applicabilità dello ZOO11 si riferisce comunque ad una piccola percentuale di casi.

Gli Autori del trial ZOO11 sostengono che i risultati ottenuti, nonostante le limitazioni, comunque sono eccellenti e potrebbero avere importanti implicazioni nella pratica clinica. Le informazioni ottenute con la sola biopsia del linfonodo sentinella possono permettere l'identificazione delle pazienti che necessitano delle terapie

adiuvanti (radio chemio e ormonali) perché ad elevato rischio di malattia sistemica. La sola informazione in più che può fornire la ALNO è il numero esatto di linfonodi coinvolti, ma questo fattore non cambia le decisioni sulle terapie sistemiche da intraprendere e in più è noto come aumenti il rischio di morbidità post chirurgica. Per cui l'unico razionale nell'esecuzione della dissezione linfonodale sarebbe se l'identificazione del numero totale dei linfonodi metastatici risultasse in un diverso trattamento sistemico. Considerando che le attuali linee guida non contemplano questa possibilità, l'ALNO non è più ragionevolmente indicata in queste pazienti. Ricordiamo che lo studio ZOO11 non include le pazienti sottoposte a mastectomia, terapie neoadiuvanti, trattamento conservativo senza RT successiva, le pazienti che hanno eseguito una irradiazione parziale (PBI) o una irradiazione totale in posizione prona; in queste pazienti lo svuotamento ascellare rimane lo standard di trattamento anche secondo gli Autori dell'ACOSOG ZOO11.

I sostenitori dell'ACOGOS ZOO11 raccomandano una valutazione dettagliata delle possibilità terapeutiche per ogni singolo paziente così da riconoscere i casi in cui la ALND può essere inutile dai casi in cui invece la dissezione ascellare deve essere ritenuta necessaria.

Le importanti domande riguardo il management ascellare delle pazienti non contemplate dai criteri ZOO11 potranno essere risolte in futuro, con la prossima generazione di trials.

3.3 Ecografia ascellare e FNAC pre-operatoria possono sostituire la biopsia del linfonodo sentinella?

Come ribadito più volte, in tutto il mondo la biopsia del linfonodo sentinella è l'approccio standard per la stadiazione linfonodale del carcinoma mammario e si sta progressivamente assistendo ad una chiara tendenza verso una maggiore minimizzazione degli interventi ascellari, anche in presenza di metastasi al linfonodo sentinella.

La pubblicazione dei risultati dell'ACOSOG Z0011 trial ha profondamente scosso le comunità chirurgiche. Giuliano et al hanno dimostrato infatti che l'asportazione dei linfonodi ascellari non ha significato curativo come creduto in passato, non vi sono differenza di risultato tra le pazienti con LS positivo che si sottopongono all'ALND e quelle che non eseguono nessun altro tipo di trattamento chirurgico, incrementando così i dubbi sul ruolo della biopsia del linfonodo sentinella stesso. La BLS è stata sviluppata come un metodo per ottenere informazioni sullo stato dei linfonodi ascellari, permettendo di evitare le complicanze chirurgiche della linfadenectomia alle pazienti con LS negativo e di identificare le pazienti con linfonodi interessati che necessitano un intervento chirurgico più ampio. Con lo Z0011 si è visto che non solo un intervento ascellare non migliora la sopravvivenza ma anche che le informazioni ottenute con l'asportazione del linfonodo sentinella non cambiano la prognosi della malattia. In aggiunta, attualmente, l'impatto dello stato linfonodale sul tipo di trattamento sistemico da eseguire è meno importante rispetto al passato, in quanto le terapie adiuvanti sono orientate più sulle caratteristiche biologiche del tumore che sul rischio di recidiva locale.

Ricordiamo inoltre come la metodica non è scevra da svantaggi, in un 4-14% può causare complicazioni locali e, non di meno, richiede delle risorse economiche molto elevate per via la necessità di una sala operatoria, di radioisotopi e di più figure professionali specializzate (chirurghi, radiologi e patologi).

Dunque se un eccellente controllo locale può ottenersi senza una dissezione ascellare anche nei pazienti con LS positivo, e se le informazioni del grado di interessamento linfonodale non cambiano il tipo di trattamento sistemico da eseguire e soprattutto non ne modifica la prognosi, le seguenti domande sorgono spontanee: abbiamo veramente bisogno di eseguire la biopsia linfonodo sentinella? Qual è l'utilità delle informazioni ottenute dall'esame del linfonodo sentinella? È possibile sostituire la BLS con metodi meno invasivi?

Da queste domande è stato intrapreso nel febbraio 2012, presso l'Istituto Europeo Oncologico di Milano, il trial SOUND (Sentinel node vs Observation after axillary Ultra-SouND)²⁸, uno studio prospettico multicentrico che ha come obiettivo quello di paragonare la metodica della BLS con un semplice follow up qualora un esame ecografico ascellare pre-operatorio sia risultato negativo in pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale. Questo studio vuole essere un ulteriore passo verso un approccio conservativo al carcinoma della mammella volto al miglioramento della qualità di vita delle pazienti. Si è cercato negli ultimi anni di trovare delle metodiche di studio meno invasive rispetto la BLS, che mantenessero però lo stesso grado di sensibilità e di specificità nell'identificazione della presenza o meno di un interessamento linfonodale.

L'esame ecografico pre-operatorio è un mezzo di valutazione semplice e a basso costo che ad oggi non è stato utilizzato routinariamente per questo scopo, la presenza di tessuto adiposo nella cavità ascellare potrebbe essere una limitazione intrinseca di questo tipo di esame, tuttavia, l'aumento del numero di esperti in questo campo, il basso costo, l'assenza di una esposizione a radiazioni, la facile esecuzione e l'associazione dell'agoaspirato fa dell'ecografia un metodo interessante per una rapida valutazione dei linfonodi ascellari prima dell'intervento chirurgico.

Nel trial sono state considerate idonee le pazienti di qualsiasi età con tumore mammario di <2cm con linfonodi ascellari clinicamente negativi, candidate al trattamento conservativo e RT adiuvante e che non abbiano mai effettuato altri trattamenti chirurgici all'ascella o alla mammella. Non idonee sono state considerate le pazienti con stadi avanzati di malattia, con M+, in presenza di un carcinoma bilaterale o multicentrico/multifocale e pazienti che abbiano effettuato terapia neoadiuvante. Le pazienti selezionate sono state sottoposte ad una ecografia ascellare pre-operatoria al fine di escludere un evidente o sospetto coinvolgimento linfonodale. Nei casi di linfonodi dubbi all'ecografia veniva eseguito un ago aspirato (FNAC) per esame citologico. Le pazienti risultate negative all'esame citologico del linfonodo dubbio e quelle con ecografia negativa sono state randomizzate in due gruppi: nel primo veniva eseguito la classica BLS con dissezione ascellare in caso di positività del LS; nel secondo invece non è stato effettuato nessun altro trattamento, solo un follow up clinico.

Nel primo gruppo l' ALND è stata effettuata solo in caso di macrometastasi , in caso di NO o LS micrometastatico o con ITC la dissezione ascellare non è stata eseguita. Questo anche in riferimento ai risultati dell'altro studio milanese IBCSG che hanno dimostrato come le pazienti con micro metastasi o ITC al LS che non eseguivano nessun tipo di trattamento (né ALND, né RT, né CT), mostravano stesse OS, DFS e incidenza di ricorrenze locali di malattie delle pazienti che hanno invece eseguito il trattamento chirurgico classico.

L' obiettivo principale del trial è quello di verificare la sopravvivenza libera da malattia (DFS), la sopravvivenza globale (OS) e l'incidenza cumulativa delle recidive locali e a distanza tra i due gruppi. Sono state selezionate un totale di 1560 pazienti (780 per gruppo) e si sta verificando se i risultati dal gruppo che non ha ricevuto trattamento ascellare risultino peggiori rispetto il gruppo di riferimento.

Gli Autori (Gentilini , Veronesi et al) sono convinti che nonostante le minori informazioni fornite da un esame di imaging rispetto un esame istologico, il SOUND trial porterà importanti innovazioni e informazioni riguardo la possibilità di screening nella pazienti con malattia ascellare sub clinica. Tutt'ora si attendono i risultati.

Lartigues et al⁹ hanno condotto uno studio nel tentativo di determinare la sensibilità, la specificità e l'accuratezza dell'ecografia ascellare preoperatoria in associazione o meno all'agoaspirato con ago sottile (FNAC) nella diagnosi preoperatoria di metastasi linfonodali. Questa tecnica è stata applicata per identificare le pazienti che possano evitare la BLS ed eseguire direttamente la dissezione linfonodale. Dal confronto del grado di interessamento linfonodale ritrovato nelle

pazienti identificate con la US e FNAC rispetto le pazienti indagate con la BLS si è cercato di definire la percentuale di pazienti che avrebbero potuto evitare una inutile BLS ed eseguire direttamente la AD.

Tutte le pazienti con nuova diagnosi di carcinoma mammario sono state sottoposte ad una ecografia ascellare. Un risultato ecografico negativo portava le pazienti ad eseguire la biopsia del LS; le pazienti con linfonodi ascellari sospetti all'US eseguivano la FNAC, la quale se positiva portava ad eseguire la AD se negativa invece ad una BLS; in caso di linfonodi con caratteristiche ecografiche di malignità si è proceduto direttamente con la dissezione ascellare senza BLS. Sono stati considerati anormali i linfonodi che all'esame ecografico si mostrassero ipoecogeni, in assenza o con una diminuita identificazione dell'ilo, con una corticale più assottigliata e irregolare e anche in presenza di multipli linfonodi ingranditi(>1 cm).

In definitiva 235 pazienti sono state studiate, gli Autori hanno dimostrato che nel 38,7% dei casi sono state riscontrate metastasi ai linfonodi ascellari di cui il 10,2% erano micrometastasi e ITC. È stato calcolato che la sola US ha una sensibilità del 55%, una specificità dell' 88% e il 75% di accuratezza. In associazione con la FNAC la sensibilità sale a 69%, la specificità si è mostrata del 100% e l'accuratezza del 76%.

Considerata l'alta specificità dell'US in associazione con la FNAC, un elevato numero di pazienti con linfonodi positivi può essere identificato prima dell'intervento e trattato evitando una BLS non necessaria. Nello studio la percentuale è stata del 10,6%. Con questi

risultati Lartigue et al supportano l'utilizzo dell' US e FNAC per l'identificazione di donne con malattia linfonodale che possono essere sottoposte direttamente all'AD.

L'identificazione preoperatoria delle metastasi linfonodali, un giorno, potrebbe ovviare completamente alla necessità di un intervento chirurgico ascellare. La BLS potrebbe essere riservata ai pazienti per i quali non si è potuto diagnosticare l'interessamento linfonodale prima dell'intervento. Nuove prospettive di trattamento sembrano svilupparsi molto velocemente, allo stato attuale, però, non si hanno delle evidenze scientifiche rilevanti che possano far sostituire la BLS con l'ecografia ascellare sulla scorta di questi soli risultati, si attendono delle risposte più significative dai prossimi studi clinici.

Scopo del nostro studio è riferire la nostra esperienza come centro coinvolto in uno studio multicentrico per la valutazione ed il trattamento delle micro- e macro-metastasi nel linfonodo sentinella, il significato prognostico e l'opportuno trattamento chirurgico.

Delle 41 pazienti con linfonodo sentinella micro metastatico, in 30(71%) casi la diagnosi è stata fatta sull'intraoperatoria, mediante citologia e FS, pertanto si è proceduto ad ALND. All'esame istologico definitivo del linfonodo sentinella la diagnosi di micrometastasi è stata confermata in 27 (56%) casi, mentre in 14(24%) c'è stato un upstaging delle micrometastasi a macrometastasi sulle definitive, mentre 7(17%) pazienti hanno avuto un downstaging per la presenza alle definitive di cellule isolate sparse(ITC) in 5 casi e di linfonodi liberi da neoplasia in 2 casi.

In due pazienti l'esame istologico intraoperatorio ha dato linfonodi in iperplasia reattiva, mentre le sezioni definitive hanno mostrato la presenza di micrometastasi nel sentinella: in una paziente si è proceduto ad ALND da cui è emerso che il sentinella

era l' unico coinvolto; nell' altra paziente erano stati inviati anche due linfonodi parasentinella sui quali non era stato praticato esame intraoperatorio, ma che sono risultati liberi alle definitive, pertanto si è ommesso ogni ulteriore intervento chirurgico.

In 14 casi (27%), la valutazione intraoperatoria del linfonodo sentinella non è stata fatta per le dimensioni troppo piccole dei linfonodi, anche per facilitare la valutazione sulle sezioni definitive, come spesso consigliato dagli stessi patologi.

L'esito finale ha rivelato la presenza di micrometastasi, e su due o tre linfonodi sentinella asportati, uno solo è risultato micrometastatico, pertanto, in relazione anche a vari fattori, quali le dimensioni ridotte del tumore primitivo(T1b, qualche T1c), il grado di malignità (G1-G2), la presenza di varianti a prognosi favorevole(tubulare, cribriforme, mucinoso puro), o fattori legati alla paziente stessa(età avanzata, rifiuto a sottoporsi ad un ulteriore intervento chirurgico), l' ALND di salvataggio è stata praticata in circa 4 casi(28%) e non vi erano all' istologia definitiva altri linfonodi interessati. Nel gruppo delle restanti 10 pazienti con sentinella micro metastatico non 34 sottoposte ad ALND non si sono evidenziati a breve (nei primi 24 mesi).

Quando è stata praticata la dissezione ascellare per LS effettivamente micro metastatici (n=30-58%-) sia all' esame intra-operatorio che all' istologia definitiva, in 2 casi era presente metastasi ad un linfonodo non-sentinella, mentre per le altre pazienti, il sentinella è risultato l'unico linfonodo interessato. Nei casi di cellule isolate tumorali,non si è proceduto oltre.

Delle 152 pazienti con macro-metastasi al sentinella 84 presentavano metastasi agli altri linfonodi ascellari dopo dissezione ascellare.

La percentuale di Falsi Positivi per micrometastasi della FS nella nostra esperienza è stata circa il 5%, come pure i Falsi Negativi sono stati all' incirca il 5%.

Nel gruppo con micrometastasi, non sono stati, allo stato attuale, riscontrati eventi legati alla patologia, a distanza o loco-regionale.

È stato dimostrato che l' 85-90% delle pazienti con micrometastasi al

LS non avevano malattia nei rimanenti linfonodi (nLS). Questi risultati non solo forniscono evidenza al concetto del LS, ma suggeriscono che la dissezione ascellare può essere evitata in queste pazienti.

La particolare situazione legata all'infezione da Covid-19 ha comportato notevoli adattamenti e modifiche agli schemi del follow-up che ci eravamo preposti di seguire.

Non abbiamo potuto eseguire i controlli specifici precedentemente concordati con le pazienti.

Tutto questo ha reso meno efficace il nostro programma e più lontani i risultati attesi.

Non possiamo quindi evidenziare una vera correlazione tra intervallo libero da malattia loco regionale ed i vari pattern immuno-istochimici del tumore mammario primitivo.

Probabilmente aumentare il tempo di osservazione delle pazienti potrebbe essere dirimente per poter apportare nuovi sviluppi al lavoro intrapreso.

CONCLUSIONI

La gestione del cavo ascellare nelle pazienti con carcinoma della mammella è mutato notevolmente negli ultimi decenni. Dall'era in cui venivano eseguite di routine le dissezioni linfonodali in tutti i casi di carcinoma mammario si è passati all'identificazione delle pazienti che necessitano la linfadenectomia sulla base dei risultati della biopsia del linfonodo sentinella.

Secondo le linee guida attuali l'ALND viene eseguita nelle sole pazienti con LS positivo, risparmiando così le complicanze della chirurgia ascellare alle pazienti con linfonodo sentinella negativo. Nuove evidenze scientifiche mostrano come l'approccio ai linfonodi ascellari stia diventando sempre più selettivo e la scelta nell'eseguire la linfadenectomia potrebbe essere basata non solo sul risultato dell'analisi del LS ma anche sulle caratteristiche del tumore e del paziente.

La problematica delle micrometastasi e ITC al LS ha suscitato le prime perplessità sulla necessità di eseguire la dissezione linfonodale quando si riscontri un coinvolgimento minimo del LS. Diversi studi sono stati intrapresi (molti dei quali ancora in follow up) e dai primi risultati è emerso come non sia necessario eseguire una linfadenectomia di completamento, in quanto la sopravvivenza e il tasso di recidive locali non si modificano rispetto al trattamento tradizionale; il vantaggio sarebbe quello di risparmiare alle pazienti le complicanze della ALND riducendone la morbilità. Le principali linee guida non forniscono

delle indicazioni precise al riguardo, allo stato attuale raccomandano la ALND in attesa di dati più significativi dagli studi in corso, mentre altre linee guida, come quelle del St Gallen Consensus Conference 2011, hanno già modificato le indicazioni in base a queste recenti evidenze.

Scopo di questo studio è riferire la nostra esperienza come centro coinvolto in uno studio multicentrico per la valutazione ed il trattamento delle micro e macro-metastasi nel linfonodo sentinella, il significato prognostico e l'opportuno trattamento chirurgico.

Si parla ancora di raccomandazioni e la scelta attualmente è basata sull'esperienza individuale dei diversi istituti specializzati e nelle personali preferenze di chirurghi ed oncologi anche.

I risultati dell' ACOGOS ZOOI 1 hanno ulteriormente fomentato l'entusiasmo nell'abbandono della classica dissezione linfonodale, non solo nei casi di coinvolgimento minimo del LS, ma anche nei casi di macrometastasi. Lo studio ha dimostrato come alcune pazienti, con parametri di selezione ben precise (T1-T2; 1 o 2 LS +; MO), potessero essere trattate senza una ALND. Parimenti agli studi condotti sulle pazienti con micrometastasi e ITC, anche in questi casi di tumori in fase iniziale, la non esecuzione della dissezione linfonodale non modifica la sopravvivenza. Il tasso di recidive non risulta aumentato qualora vengano eseguite le terapie adiuvanti. Non solo i parametri TNM sono inclusi nei criteri di selezione dell' ACOSOG ZOO11, ma sono prese in considerazione anche le caratteristiche delle pazienti, del tumore e del tipo di trattamenti effettuati per poter decidere di non eseguire lo svuotamento ascellare. Molte critiche sono mosse nei confronti di questo studio, si attendono dei trials più approfonditi per poter pensare di modificare le scelte di trattamento per queste pazienti.

Tutto ciò sembra porre le basi per il cambiamento nell'approccio al

trattamento dei linfonodi nel tumore della mammella. Lo svuotamento linfonodale sembra non avere più importanza nella cura del carcinoma mammario, non offre un miglioramento della sopravvivenza né tantomeno sembra dare un controllo locale migliore della malattia, non orienta inoltre i trattamenti sistemici adiuvanti; l'unica utilità sembrerebbe essere solo ai fini stadiativi. Il dubbio è se veramente è necessario eseguire procedure di stadiazione invasive, come la biopsia del linfonodo sentinella, per un fine prettamente prognostico. Da questa considerazione altri studi hanno tentato di trovare delle tecniche di valutazione dei linfonodi ascellari in sostituzione della BLS. L'ecografia del cavo associata alla FNAC hanno mostrato un'ottima sensibilità e specificità nella valutazione dell'interessamento linfonodale nelle pazienti con carcinoma della mammella, potrebbero in futuro permettere di individuare le pazienti con linfonodi metastatici tramite l'utilizzo di un esame poco invasivo, ripetibile e scevro di complicanze. Le pazienti potrebbero essere studiate ambulatorialmente, senza necessità di anestesia, utilizzo di radioisotopi e il coinvolgimento di altre figure specializzate (radiologi, patologi) con riduzione notevole dei costi e della morbilità. I vantaggi sembrano essere notevoli ma anche in questo caso gli studi sono in corso al fine di ottenere dei risultati significativi per poter modificare la pratica clinica.

I dati emergenti sembrano predire un'imminente cambiamento nella pratica clinica per il management linfonodale nel carcinoma della mammella. Le attuali linee guida potrebbero essere modificate a breve sulla base di questi nuovi risultati. In attesa è opportuno che i medici eseguano un'attenta valutazione delle possibilità di trattamento per ogni singolo paziente così da riconoscere i casi in cui la ALND deve essere ritenuta necessaria, dai casi in cui invece la dissezione potrebbe essere inutile; per questi ultimi la possibilità di non procedere alla

linfadenectomia ascellare potrebbe essere presa in considerazione purchè le pazienti vengano informate adeguatamente dei rischi, una corretta informazione sarà dunque utile al fine di poter eseguire il trattamento più idoneo.

La particolare situazione legata all'infezione da Covid-19 ha comportato notevoli adattamenti e modifiche agli schemi del follow-up che ci eravamo preposti di seguire.

Non abbiamo potuto eseguire i controlli specifici precedentemente concordati con le pazienti.

Tutto questo ha reso meno efficace il nostro programma e più lontani i risultati attesi.

Non possiamo quindi evidenziare una vera correlazione tra intervallo libero da malattia loco regionale ed i vari pattern immuno-istochimici del tumore mammario primitivo.

Probabilmente aumentare il tempo di osservazione delle pazienti potrebbe essere dirimente per poter apportare nuovi sviluppi al lavoro intrapreso.

BIBLIOGRAFIA

1. Anastasi G, Capitani S et al " *Trattato di Anatomia Umana*"
Capi quarta edizione, Edi Ermes.
2. Dionigi R " *Chirurgia Basi teoriche e chirurgia generale*"
Vol. I Quarta edizione, Masson.
3. Zanoio O, Barcellona O et al" *Ginecologia e Ostetricia*"
2011 Elsevier.
4. Mariuzzi GM "Anatomia Patologica e correlazioni
anatomo-cliniche" Volume II , Piccin.
5. Lyman GH, Giuliano AE et al "American Society of
*Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel
Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer*" 2005 J
Clin Oncol 23:7703-7720
6. Veronesi U: Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma
Mammario. Linee Guida biopsia del linfonodo sentinella.
2012 <http://www.senologia.it/index.php/f-o-n-ca-m/linee-guida>
7. Cabanas R "An approach for the treatment of penile
carcinoma" 1977 Cancer 39(2):456-466

8. Morton DL, Wen DR et al "*Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*" 1992 Arch Surg 127(4):392-399
9. Krag DN, Weaver DL et al "*Surgical resection and radiolocalization of the sentine! lymph node in breast cancer using a gamma probe*" 1993 Surg Oncol 2(6):335-339
10. Giuliano AE, Kirgan DM et al "*Lymphatic mapping and sentine! lymphadenectomy for breast cancer*" 1994 Ann Surg 220(3): 391-8
11. Cox CE, Pendas S, Cox JM et al "*Guidelines for sentine! node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer*" Ann Surg 1998 5: 645-653
12. McMasters KM, Tuttle TM et al "*Sentine! lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used*" 2000 J Clin Oncol
13. Shen J, Hunt KK et al "*Intramammary lymph node metastases are an independent predictor of poor outcome in patients with breast carcinoma*" 2004 Cancer 101:1330-7
14. Guth AA, Mercado C et al "*Intramammary lymph nodes and breast cancer: marker for disease severity, or just another lymph node?*" 2006 Ann J Surg 192:502-505
15. Intra M, Garcia-Etienne CA et al "*When sentine! lymph node is intramammary*" 2007 Ann Surg Onc

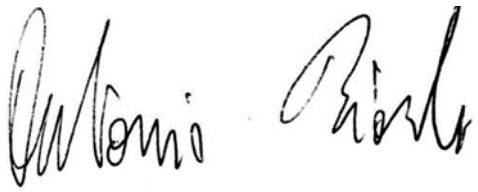
16. Rutledge H, Davis J et al "*Sentine! node micrometastasis in breast carcinoma may not be an indication for complete axillary dissection*" 2005 *Mod Pathol* 18:762-8
17. Reynolds C, Mick R et al "*Sentine! lymph node biopsy with metastases: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer?*" 1999 *J Clin Oncol* 17:1720-06
18. Chung MH, Giuliano AE et al "*Role for sentine! lymph node dissection in the management of large (> or = 5 cm) invasive breast cancer*" 2001 *Ann Surg Oncol* 8:688-692
19. Galimberti V, Cole BF et al "*Axillary dissection vs no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised contro/led tria!*" 2013 *Lancet Oncology* 14:297-305
20. Galimberti V, Botteri E et al "*Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentine! node in breast cancer?*" 2011 *Breast Cancer Research and Treatment* 10.1007/s10549-011-1486-2

21. Solà M, Alberro JA et al " *Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multi center clinical trial AATRM- 048/13/2000*" 2012 10.1245
22. Giuliano AE, Morrow M et al " *Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer?*" 2012 Clin & Exper Met Off Journal 10.1007
23. Giuliano AE, Hunt KK et al " *Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis*" 2011 JAMA 305(6):569-575
24. Shan-Khan M, Boughey C " *Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of ACOSOG Z0011 trial*" 2012 Cancer Control Vol 19 N.4
25. Fisher B, Montague E et al " *Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer: a first report of results from a prospective randomized study*" 1977 Cancer 39(6suppl):2827-2839

26. Gatzemeier W, Mann GB et al "*Which sentine! lymph node (SLN) positive breast cancer patient needs an axillary lymph-node dissection (ALND)-ACOSOG ZOO] 1 results and beyond*" 2013 *The breast* 10.1016
27. Delpech Y, Bricou A et al "*The exportability of the ACOSOG ZOO11 criteria far omitting axillary lymph node dissection after positive sentine! lymph node biopsy findings: a multi center study*" 2013 *Ann Surg Oncol* 10.1245/s10434-013-2917-6
28. Gentilini O, Veronesi U et al "*Abandoning sentninel lymph node biopsy in breast cancer? A new tria! in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentine! node vs Observation after axillary UltraSound)*" 2012 *The Breast* 21, 678-681
29. Lartigue JC, Sinclair A et al "*Preoperative axillary ultrasound and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of axillary metastases in patients with breast cancer: predictors of accuracy and future implications*" 2012 *Ann Surg Oncol* 10.1245/s10434-2609-7

Prof. A Biondi

Dr. G. Garozzo

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Antonio Biondi". The letters are cursive and somewhat stylized, with the first name being larger and more prominent than the last name.A handwritten signature in black ink, appearing to read "Giuseppe Garozzo". The signature is highly stylized and cursive, with the first name being larger and more prominent than the last name.