

Raccomandazioni su alcuni aspetti riguardanti le procedure di Anatomia Patologica, Chirurgiche e per la Terapia Medica adiuvante nella tecnica del Linfonodo Sentinella nel carcinoma della mammella

Gruppo di lavoro

**Dino Amadori
Pierfranco Conte
Beatrice di Blasio
Vincenzo Eusebi
Antonio Frassoldati
Giovanni Frezza
Maurizio Leoni
Bruna Magi
Carlo Naldoni
Dante Palli
Mario Taffurelli**

**Azienda Usl Forlì
Azienda Ospedaliera Universitaria Modena
Azienda Ospedaliera Universitaria Parma
Azienda Usl Bologna
Azienda Ospedaliera Universitaria Modena
Azienda Usl Bologna
Azienda Usl Ravenna
Regione Emilia Romagna
Regione Emilia Romagna
Azienda Ospedaliera Universitaria Parma
Azienda Ospedaliera Universitaria Bologna**

Premessa	pag. 3
Raccomandazioni per il management e la diagnosi anatomico-patologica del linfonodo sentinella (SN) ascellare	pag. 5
Raccomandazioni per la procedura chirurgica della biopsia del linfonodo sentinella (SN) ascellare	pag. 8
Raccomandazioni per la terapia medica adiuvante	pag. 10
Modalità di implementazione e verifica delle raccomandazioni	pag. 12
Bibliografia	pag. 13

Premessa

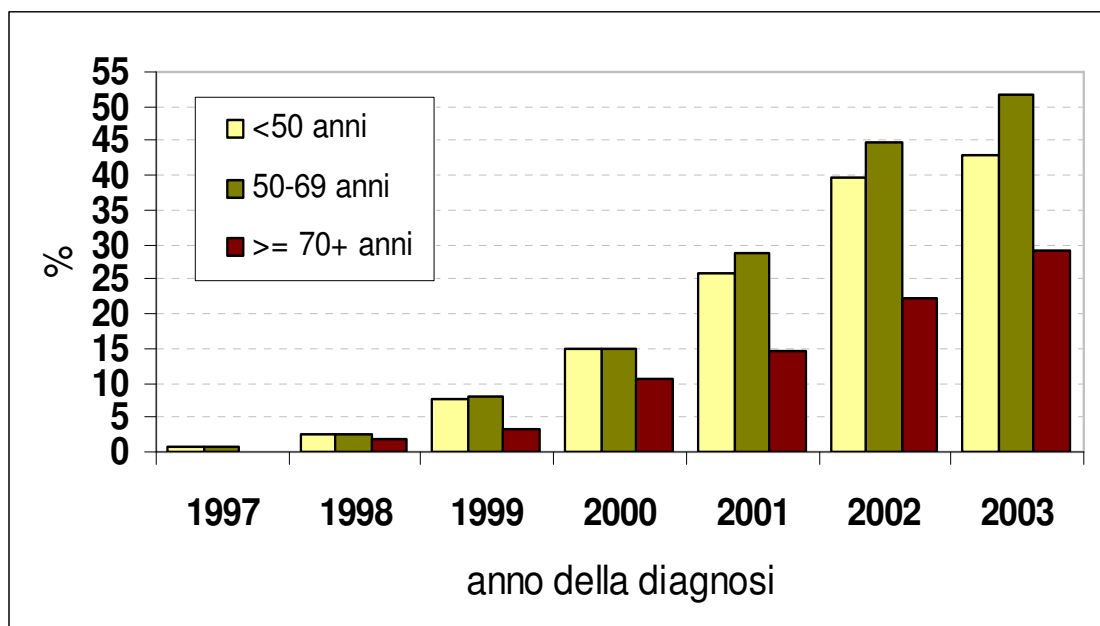
Da qualche anno si è imposta all'attenzione del mondo scientifico e professionale che si occupa di senologia la nuova tecnica del linfonodo sentinella, la cui introduzione nella pratica clinica sta portando notevoli vantaggi per quanto riguarda la qualità della vita delle donne operate al seno per un tumore visto la sua capacità di evitare, nella maggioranza dei casi, gli effetti collaterali legati allo svuotamento del cavo ascellare (linfedema).

La notevole rapidità con la quale la nuova tecnica è stata adottata e si è diffusa nell'attività quotidiana ha però inevitabilmente ostacolato l'adozione di una precisa standardizzazione della metodica stessa e la stesura di linee guida omogenee ad hoc che ha favorito la fioritura spontanea di numerosi protocolli "personalizzati" che, già in presenza di linee guida più codificate a livello nazionale ed internazionale (FONCAM, linee guida inglesi, linee guida europee ecc.), comunque stentano ad essere adattati ad esse.

Anche la Regione Emilia-Romagna, a suo tempo, nell'ambito del programma di screening mammografico regionale, ha pubblicato un proprio protocollo condiviso sul percorso diagnostico-terapeutico conseguente ad una mammografia da screening dubbia o sospetta, comprendente indicazioni per l'esecuzione della metodica del linfonodo sentinella, come pure altre regioni con programma di screening attivato (Toscana, Piemonte, Veneto ecc.).

Dal rapporto realizzato nell'ambito del programma screening oncologico del carcinoma della mammella pubblicato dalla Regione Emilia Romagna, ottobre 2006, emerge come nel percorso diagnostico-terapeutico la metodica del linfonodo sentinella sia utilizzata nella realtà regionale. I dati si riferiscono a tutti i casi incidenti registrati dai Registri Tumore di popolazione (Romagna, Reggio Emilia, Parma e Modena) e di patologia (Bologna) della RER che coprono la quasi totalità del territorio regionale (**Grafico n.1**).

Grafico 1 - Percentuale di casi con linfonodo sentinella sul totale delle donne a cui viene eseguito un intervento linfonodale



La fascia di età più interessata da tale tecnica è sicuramente quella legata allo screening (50-69 anni) per tutti gli anni considerati (dal 1997 al 2003).

Infatti, all'interno di tale classe di età la percentuale di casi che eseguono il linfonodo sentinella è più alta tra i casi screen detected rispetto ai non screen detected come si osserva dalla **Tabella n.1**.

Tabella 1 - Percentuale delle lesioni trattate con la metodica del linfonodo sentinella per fascia di età, anno di diagnosi e stato di screening

Anno	% linfonodo sentinella	
	Screen detected	No Screening detected
1997	0,3	0,8
1998	3,0	2,0
1999	9,9	5,8
2000	19,3	10,5
2001	35,0	21,0
2002	54,2	35,0
2003	63,3	37,8
Totale	29,6	14,7

Anche a seguito della constatazione di quanto sopra descritto, l'Assessorato alle Politiche per la Salute della Regione Emilia-Romagna ed in particolare il Servizio Ospedali, in collaborazione col Servizio di Sanità Pubblica, ha deciso di approfondire l'argomento per verificare la possibilità di discutere e far condividere ai professionisti alcune raccomandazioni sull'argomento che potessero indirizzare progressivamente gli operatori coinvolti ad una maggiore omogeneità di intervento sul territorio della Regione Emilia-Romagna.

Questa iniziativa ha portato alla costituzione di un Gruppo di Lavoro ad hoc che ha messo a punto le raccomandazioni che qui vengono presentate.

Il lavoro non poteva non cominciare con una dettagliata ricognizione regionale dei comportamenti e delle linee guida di riferimento in corso di applicazione nelle diverse realtà professionali della Regione stessa. Ciò è stato fatto attraverso un questionario fatto pervenire alle Direzioni Sanitarie aziendali per le discipline che si era deciso di interessare in quanto più direttamente coinvolte nell'applicazione della nuova metodica e per le quali erano più evidenti i problemi di disomogeneità operativa (Anatomia Patologica, Chirurgia e Oncologia Medica).

Il gruppo di lavoro ha "fotografato" le prassi operative e alcuni dati di attività di tutte le unità operative della Regione Emilia Romagna che utilizzano la tecnica del linfonodo sentinella nel trattamento del carcinoma della mammella.

Sono state predisposte tre tipologie di questionario per le unità di Anatomia Patologica, per le unità di Chirurgia e per le Unità di Oncologia.

Lo strumento, in parte a risposte chiuse e in parte a risposte aperte, è stato somministrato a 29 UO di Chirurgia, 24 UO di Oncologia e 18 UO di Anatomia Patologica.

Dalla elaborazione dei questionari sono emerse alcune considerazioni.

- Tutte le **UU.OO. di Chirurgia** in cui si trattano tumori mammari praticano oramai la tecnica del linfonodo sentinella anche se con una rilevante variabilità nella numerosità della

casistica trattata negli ultimi tre anni., 19/29 UU.OO. infatti dichiarano volumi complessivi di attività per il Linfonodo Sentinella inferiori a 50 casi/anno. Per quanto riguarda le indicazioni che si ritrovano nelle linee guida più accreditate queste vengono seguite in quasi tutti i centri anche se per ognuno dei punti trattati dal questionario si ritrovano ancora UU.OO. che invece non le seguono.

- Per quanto riguarda i comportamenti terapeutici delle **UU.OO. di Oncologia Medica**, mentre sulle indicazioni più codificate (metastasi e micrometastasi linfonodali) le risposte sono state sostanzialmente omogenee ed in linea con quanto indicato dalle linee guida più accreditate, per quanto riguarda la presenza di cellule metastatiche isolate, tale evenienza non è gestita, dal punto di vista clinico, da tutti in maniera omogenea in quanto molte realtà rispondono di modificare sostanzialmente l'approccio terapeutico, anche se le linee guida nazionali ed internazionali più diffuse non vanno in questa direzione.
- Nelle **UU.OO. di Anatomia Patologica** l'esistenza di un percorso specificamente dedicato è presente nella maggior parte dei casi, anche se in parte dipendente dalle risorse disponibili. In questa disciplina si sono notati gli elementi di disomogeneità maggiori nei comportamenti operativi routinari degli operatori in particolare per la preparazione dei vetrini da esaminare e per il trattamento dei pezzi operatori (esame al criostato o meno, valutazione della macrometastasi, modalità di prelievo, sezione e preparazione del Linfonodo sentinella per le micrometastasi e le cellule isolate, definizione delle stesse, tecniche di immunoistochimica ecc.).

Questa difformità di comportamento ha reso necessario approfondire con maggior precisione l'argomento facendo in modo che gli Anatomico-patologi della Regione si confrontassero fra loro in un seminario organizzato ad hoc nel corso del quale si è discusso dei vari aspetti precedentemente sottolineati, dei risultati e delle criticità evidenziate dal questionario.

Il Seminario ha visto la partecipazione come discussant di un autorevole scienziato, il Prof. Gabor Cserni di Budapest, considerato uno dei maggiori esperti europei sull'argomento.

Lo stesso Seminario si è concluso con un documento di consenso inserito integralmente nelle presenti raccomandazioni.

Al termine del lavoro del Gruppo ad hoc le conclusioni sono state raccolte nel presente documento che successivamente verrà sottoposto alla valutazione della Commissione Oncologica Regionale, dell'Agenzia sanitaria regionale ed infine fatto oggetto di presentazione pubblica per gli addetti ai lavori in un apposito seminario regionale sul trattamento delle lesioni neoplastiche mammarie che si conta di organizzare prima della fine del 2006.

Raccomandazioni per il management e la diagnosi anatomico-patologica del linfonodo sentinella (SN) ascellare nel carcinoma della mammella

I Linfonodi sentinella (SN) sono la sede più probabile di metastasi da tumore della mammella, pertanto occorre adoperarsi per individuare tali foci metastatici, se presenti, per consentire una corretta stadiazione del caso che consenta di intraprendere i più appropriati interventi terapeutici e di follow-up successivi.

a) Campioni

- I SN individualmente definiti come tali, devono essere identificati separatamente e chiaramente etichettati. I campioni dovrebbero essere inviati freschi, immediatamente dopo l'asportazione, al laboratorio di Anatomia Patologica o fissati in formalina in contenitori idonei nel caso non possa essere o non venga richiesto l'esame in estemporanea.
- Raccomandazione: La scelta del metodo da utilizzare per l'esame del SN sarà basata sulle risorse disponibili e sugli orientamenti assunti dall'Unità Operativa operante nelle singole Aziende sanitarie. L'esame intraoperatorio non dovrebbe essere richiesto nel caso in cui sia stato previsto il trattamento chirurgico in due tempi.

b) Esame intraoperatorio

- E' necessario valutare sempre il SN macroscopicamente in prima istanza (esame macro ad occhio e valutazione della consistenza alla palpazione). Occorre tenere presente che consistenza sostenuta e modificazione di colore della superficie possono essere conseguenza di processi non metastatici, come ad esempio fibrosi o linfomi. Il tessuto adiposo eccedente va rimosso con attenzione, salvaguardando la capsula del linfonodo.
- La sezione criostatica (FS) e la citologia da apposizione (IC) comportano il rischio di fornire falsi negativi o, più raramente, falsi positivi. Ciascuno di questi metodi è utile per valutazione intraoperatoria di SN, ma persiste il rischio, per ognuna di esse, di mancata identificazione di alcune metastasi del linfonodo.
- E' raccomandato di eseguire sezioni del linfonodo sentinella parallele all'asse longitudinale. Il criostato nei SN più piccoli di 3 mm è sconsigliato, ma occorre includerli in toto in paraffina. Qualsiasi metodo si voglia seguire si raccomanda comunque di esaminare una parte del tessuto incluso in paraffina.
- Se viene preferita la tecnica IC, si raccomanda di eseguire un'apposizione di tutta la superficie di sezione (una sola apposizione è sufficiente).

c) Tessuto incluso in paraffina

- Ciascun SN deve essere prelevato in maniera indipendente per l'esame microscopico.
- La metodologia seguita dovrebbe fornire le più ampie possibilità di rinvenire la malattia metastatica (macro/micrometastasi) per mezzo della colorazione con Ematossilina-Eosina (EE).
- Una sezione rappresentativa di ogni SN positivo (esame macro o intraoperatorio) è adeguata per diagnosi di metastasi senza ulteriormente ricorrere alla immunocitochimica.
- Se le dimensioni lo permettono, il SN dovrebbe essere sezionato in campioni di 2 mm., lungo l'asse perpendicolare.

- Tutti i SN negativi (esame macro o criostato) dovrebbero essere inclusi ed esaminati istologicamente.

d) Sezioni di tessuto in paraffina

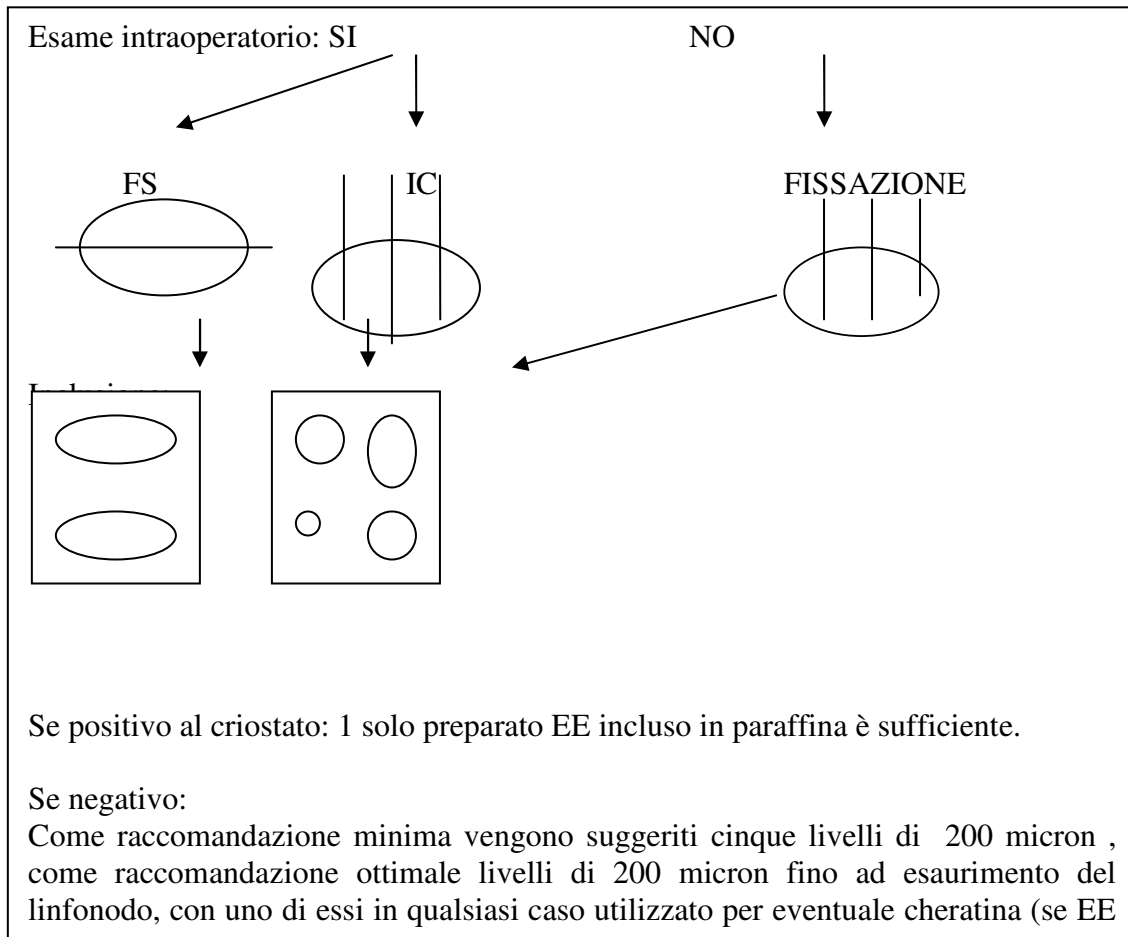
- Attualmente, per raggiungere il risultato minimo, nei SN negativi, macro o FS tenendo comunque presente che l'obiettivo dovrebbe essere quello di tendere ad identificare le micrometastasi, le sezioni tissutali dovrebbero essere eseguite in modo da identificare al meglio le metastasi > 0.2 mm (micrometastasi).
- L'immunocitochimica con citocheratina è opzionale, secondo quanto indicato dalle linee guida Europee. Il Philadelphia consensus statement sui SN suggerisce l'uso della citocheratina per casi speciali come incertezza diagnostica sul preparato Ematossilina Eosina (EE) o come il carcinoma lobulare invasivo come tumore primario.
- La raccomandazione ottimale per ottenere la massima sensibilità prevede livelli a distanza di 200 micron sino all'esaurimento di ogni blocchetto, con sezioni colorate con EE, riservando una delle sezioni (nei casi negativi) per eventuale immunocitochimica oppure, in alternativa, come intervento essenziale, 4 sezioni, sempre a distanza di 200 micron, colorate con EE, ed in aggiunta un'ulteriore sezione (nei casi negativi) per eventuale immunocitochimica. In questo secondo caso, se vi è interessamento del livello più profondo, il SN deve essere esaminato in toto.
- Poiché l'esaurimento completo del blocchetto in paraffina non lascia ulteriore materiale, si raccomanda di iniziare ed esaminare inizialmente un limitato numero di sezioni.
- Qualora vi siano possibili indicazioni di patologia di altra natura (es. linfoma, il linfonodo esce dal protocollo).

e) Referto

- Dovrebbe includere:
 - · il numero totale dei SN ricevuti,
 - · l'interessamento macroscopico se presente,
 - · il numero di linfonodi con malattia metastatica,
 - · l'entità dell'interessamento metastatico (categorie pN della 6th edition of the TNM classification of malignant tumours). Se si osservano diversi foci metastatici all'interno di un linfonodo, dovrebbe essere preso in considerazione il più ampio. Usando le categorie TNM deve essere usato il suffisso (sn) nel caso che lo stato linfonodale sia stato determinato unicamente sulla base della biopsia del SN (cioè senza dissezione ascellare).
- Si raccomanda di esplicitare il protocollo usato e se la positività è stata verificata solo sulla base della EE o dell'immunocitochimica.

Commenti aggiuntivi

L'analisi molecolare al momento non viene raccomandata. Le cellule isolate tumorali, se riscontrate, vanno incluse nel referto, ma non è raccomandata la loro ricerca sistematica.



Raccomandazioni per la procedura chirurgica della biopsia del linfonodo sentinella (SN) ascellare nel carcinoma della mammella

a)

- La tecnica della biopsia del linfonodo sentinella (SLNB), divenuta ormai standard nel trattamento del carcinoma della mammella, richiede un chirurgo esperto, dedicato al trattamento della patologia mammaria e che abbia seguito uno specifico training di addestramento sotto la guida e supervisione di un tutor qualificato.
- Non deve essere metodica occasionale: il numero di SLNB chirurgo/anno non dovrebbe essere inferiore a 50 casi.

b)

- La SLNB richiede una diagnosi preoperatoria di carcinoma (C5 o B5) o fortemente sospetta (C4 o B4) con diagnosi mammografica e/o clinica positiva per carcinoma.
- In caso di diagnosi cito-istologica non probativa si può fare riferimento all'esame istologico intraoperatorio della lesione mammaria o rimandare la biopsia del linfonodo sentinella ad un successivo intervento.

c)

- La massima accuratezza della metodica si ottiene per neoplasie del diametro massimo di 3 cm con cavo ascellare clinicamente negativo (N0).
- Si sottolinea la necessità di una accurata selezione delle pazienti.

d)

- Anche se la tendenza attuale è di eseguire la SLNB nei tumori unicentrici, la multifocalità e/o la multicentricità della neoplasia mammaria non rappresenta più una controindicazione. In tali casi è preferibile l'inoculo periareolare del tracciante.

e)

- E' ormai consolidato che una pregressa biopsia escissionale non costituisce una controindicazione alla SLNB. Tale dato è particolarmente rilevante per evitare sovratrattamenti per lesioni benigne (o in situ). Nei casi non conclusivi la SLNB può pertanto essere rimandata ad un successivo intervento sulla base dell'esame istologico definitivo della lesione mammaria.

f)

- Il carcinoma duttale in situ non richiede un intervento sul cavo ascellare. Pur tuttavia vi è indicazione alla SLNB in quei casi con diagnosi preoperatoria di carcinoma duttale in situ che richiedono una mastectomia per l'impossibilità di eseguire successivamente la metodica qualora si rilevasse, all'esame istologico definitivo, una componente invasiva.
- La SLNB trova indicazione, in accordo con la paziente, anche nei casi di carcinoma duttale in situ esteso (> 3cm) e/o ad alto grado (diagnosi preoperatoria alla microbiopsia) per il consistente rischio di reperire in tali forme, aree di microinvasione.

g)

- La SLNB può essere eseguita contestualmente all'intervento sul tumore primario in regime ordinario o con un intervento precedente a quello per l'escissione del tumore in regime di Day Surgery, a seconda delle caratteristiche organizzative del Centro.

- Nel primo caso può essere richiesto l'esame istologico intraoperatorio, in grado di diagnosticare prevalentemente macrometastasi, più raramente micrometastasi, per procedere nello stesso intervento alla dissezione ascellare.
- Nel secondo caso il linfonodo sentinella verrà esaminato con l'esame istologico definitivo.

h)

- In caso di macrometastasi (> 2mm) e di micrometastasi (da 0.2 a 2mm) nel linfonodo sentinella è indicata la dissezione ascellare radicale.
- In caso di cellule tumorali isolate (< 0.2 mm) non si procede di principio alla dissezione ascellare; è opportuno che ogni singolo caso venga discusso collegialmente con l'Oncologo.

i)

- Se eseguita correttamente, la tecnica del linfonodo sentinella deve portare di norma all'asportazione di un solo linfonodo.
- In una percentuale limitata di casi la campionatura potrà riguardare 2 o al massimo 3 linfonodi (la media complessiva a livello di AUSL dovrà situarsi fra 1,5 ed 1,7 e la mediana fra 1 e 2).
- Un numero maggiore di linfonodi asportati dovrà essere ben motivata dal chirurgo, altrimenti si dovranno attivare iniziative di audit interno per la verifica ed il controllo della corretta esecuzione della tecnica stessa.

Raccomandazioni per la terapia medica adiuvante

a)

- La definizione del percorso terapeutico medico non può prescindere dalla disponibilità dei parametri riportati di seguito:
 - stato linfonodale
 - dimensioni 'patologiche' del tumore
 - grado istologico
 - stato dei recettori ormonali (estrogeni e progestinici)
 - definizione dello stato di HER2
 - definizione della attività proliferativa del tumore
 - presenza di invasione vascolare/linfatica

b)

- Lo svuotamento del cavo ascellare ha finalità sostanzialmente stadiative e prognostiche, mentre il suo valore dal punto di vista terapeutico è discutibile. La biopsia del linfonodo sentinella permette di evitare lo svuotamento nei casi che non presentano depositi metastatici linfonodali, ma viene di regola seguita dalla linfadenectomia completa quando viene dimostrata la presenza di infiltrazione del linfonodo, per la probabilità non trascurabile che altri linfonodi siano interessati.

c)

- Nel caso in cui a livello del linfonodo sentinella vengano riscontrate solo cellule tumorali isolate, o cluster inferiori a 0,2 mm, il tumore viene classificato come pN0(i+), poiché non è ancora definito quale sia il potenziale clonogenico e metastatico di tali depositi.

d)

- E' possibile stimare la probabilità di interessamento metastatico nei linfonodi non-sentinella in base alle dimensioni del tumore, all'istotipo ed al grado, alla presenza di invasione linfatica, di multifocalità, della positività dei recettori estrogenici, in base al metodo con cui i depositi metastatici linfonodali sono stati rilevati ed al numero di linfonodi sentinella positivi e negativi registrati.
- La dimensione della metastasi non sembra invece importante nel predire la positività dei linfonodi non sentinella. (Il sistema per la stima di questa probabilità è disponibile on-line, al sito www.mskcc.org/nomograms).

e)

- La conoscenza dell'interessamento loco-regionale della malattia rappresenta solo uno dei parametri necessari alla definizione della terapia adiuvante, che si basa sempre più sulle caratteristiche biologiche del tumore e sulla probabilità di risposta ai diversi trattamenti che sulla sua estensione (come riportato dalle varie Linee Guida di Terapia adiuvanti esistenti, ed a cui si rimanda per le specifiche indicazioni). Pertanto, prima di definire la necessità di eseguire ulteriore chirurgia sull'ascella in caso di positività del linfonodo sentinella, in particolare se l'infiltrazione è inferiore a 0,2 mm, è opportuno valutare se l'informazione ottenuta dallo svuotamento ascellare possa modificare, in rapporto agli altri fattori prognostici già noti (come grado, HER2, invasione vascolare/linfatica ed attività proliferativi), la scelta del trattamento, e se il beneficio di tale modifica di strategia sia superiore al rischio di morbidità legato alla procedura chirurgica.

f)

- Alla luce di queste considerazioni quindi, non appare necessario provvedere allo svuotamento ascellare in caso di metastasi al linfonodo sentinella di dimensioni inferiori a 0,2 mm, in particolare se il tumore è di piccole dimensioni, poiché le caratteristiche biologiche della lesione primitiva sono normalmente già sufficienti per definire la successiva terapia adiuvante.

g)

- Nei casi con micrometastasi (0,2-2mm) o macrometastasi (>2 mm), appare invece prudente, fino a conclusione degli studi attualmente in corso, eseguire lo svuotamento ascellare, dopo averne valutato comunque l'impatto in termini di beneficio aggiuntivo e di morbilità.

Modalità di implementazione e verifica

Al termine del confronto e del percorso di validazione indicato in premessa del documento, che si è aperto con la costituzione del Gruppo di lavoro e la produzione dello stesso sotto forma di raccomandazioni, questo verrà inviato a tutte le Aziende sanitarie della Regione a cura dell'Assessorato per la sua adozione operativa.

Trattandosi di raccomandazioni, pur supportate solidamente da evidenze scientifiche che sono state condivise, il documento rimane un documento di indirizzo per i clinici pur nel rispetto dell'autonomia professionale di ciascun operatore od equipe.

In particolare però le indicazioni riguardanti la preparazione e la valutazione istopatologica del pezzo operatorio, sono, al momento, quelle che suscitano più dibattito in quanto centrali per una corretta interpretazione degli esiti con la conseguente adozione dei provvedimenti terapeutici più adeguati. E' stato deciso pertanto, di predisporre alcuni strumenti di verifica dell'impatto di queste raccomandazioni sull'attività quotidiana degli anatomo-patologi.

Ciò avverrà attraverso la ripetuta somministrazione di un questionario ad hoc, che avverrà in occasione dei seminari periodici quadrimestrali, organizzati dal U.O. di Anatomia Patologica dell'Ospedale Bellaria dell'AUSL di Bologna, nell'ambito del programma di controllo di qualità isto-patologica del programma di screening mammografico regionale.

I risultati della verifica potranno portare ad ulteriori e progressive evoluzioni del confronto scientifico ed alle necessarie eventuali modifiche migliorative delle stesse raccomandazioni attraverso un'opera di audit continuo fra i professionisti interessati.

Bibliografia

1. UE commission: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis – Fourth edition – 2006
2. Regione Emilia-Romagna – Assessorato alle Politiche per la Salute - Protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella nella Regione Emilia-Romagna Seconda Edizione – 2004
3. NCCN Practice Guidelines in Oncology – Invasive breast cancer – version 1.2005
4. Istituto Oncologico Veneto – Gruppo Interdisciplinare Veneto Oncologia Mammaria – Protocollo di Utilizzazione del Linfonodo Sentinella nel Carcinoma Mammario – Ottobre 2005

Bibliografia relativa alle indicazioni degli anatomici patologi

1. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire-based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004; 57:695-701
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al eds. European guidelines for breast screening and diagnosis Luxembourg: European Communities, 2006
3. Cserni G, Bianchi S, Boecker W, et al. Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells. *Cancer* 2005; 103:358-67
4. Cserni G. Complete sectioning of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patients. *J Clin Pathol* 2002; 55:926-31
5. Kuehn T, Bembek A, Decker T, et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103:451-61
6. Turner RR, Hansen NM, Stern SL, Giuliano AE. Intraoperative examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Clin Pathol.* 1999 Nov;112(5):627-34.
7. Farshid G, Pradhan M, Kollias J, Grantley Gill P. Computer simulations of lymph node metastasis for optimizing the pathologic examination of sentinel Lymph nodes in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000; Vol. 89; n. 12: 2527-2537

Bibliografia relativa alle indicazioni dei chirurghi

1. Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulsky DS, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the functional assessment of Cancer Therapy- Breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol* 1997; 15:974-86
2. Cantin J, Scarth H, Levine M et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: SENTINEL NODE BIOPSY. *CMAJ* 2001; 165: 166-173
3. Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE. The learning curve in sentinel node biopsy: the ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 211S-5S
4. F.O.N.C.A.M. Linee guida 2005
5. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer, *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-50
6. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hsien NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1353-59

7. Lyman GH, Kim TY, Giuliano AE. A systematic review and meta-analysis of lymphatic mapping and sentinel node biopsy (SNB) in early stage breast cancer(ESBC). *Breast Cancer Res Treat* 2004 (suppl 1); 88:77S
8. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson III AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. ASCO Guideline recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-20
9. Mansel RE, Lesley F, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, et al. Randomized Multicentric Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial. *J Nat Cancer Inst* 2006; 98:599-609
10. Mc Master KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD, et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 1997; 226:271-6
11. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004; 240:462-8
12. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:546-53
13. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005; 41:231-7

Bibliografia relativa alle indicazioni degli oncologi

1. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al: Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 124:966-978, 2000
2. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23:7703-7720, 2005
3. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, et al: Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: Predictive factors of non-sentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 24:1814-1822, 2006
4. Calhoun KE, Hansen NM, Turner RR, et al: Nonsentinel node metastases in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel node: Implications for completion axillary node dissection. *Am J Surg* 190:588-591, 2005
5. Chagpar A, Middleton LP, Sahin AA, et al: Clinical outcome of patients with lymph node-negative breast carcinoma who have sentinel lymph node micrometastases detected by immunohistochemistry. *Cancer* 103:1581-1586, 2005
6. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al: A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 10:1140-1151, 2003
7. Specht MC, Kattan MW, Gonen M, et al: Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: Clinicians versus nomogram. *Ann Surg Oncol* 12:654-659, 2005
8. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al: Sentinel lymph node biopsy with metastasis: Can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 17:1720-1726, 1999
9. Julian TB, Anderson S, Brown A, et al: Continued technical results of NSABP B-32: Does a positive sentinel node biopsy require an axillary dissection? *Breast Cancer Res Treat* 94:S12, 2005 (suppl 1; abstr 20)

10. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al: Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Annals of Oncology* 16: 1569–1583, 2005.
11. Carlson RW, Brown E, Burstein HJ, Gradishar WJ, Hudis CA, Loprinzi C, Mamounas EP, Perez EA, Pritchard K, Ravdin P, Recht A, Somlo G, Theriault RL, Winer EP, Wolff AC; National Comprehensive Cancer Network. NCCN Task Force Report: Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006 Mar;4 Suppl 1:S1-26.