

Studio di fattori predittivi di metastatizzazione nei linfonodi ascellari non sentinella in pazienti con biopsia del linfonodo sentinella positiva

O.C. BUONOMO¹, A. GIOIA¹, A.V. GRANAI¹, P. ORSARIA¹, D. VENDITTI¹, D. VARVARAS¹, E. BONANNO², C.H. MAZZETTI¹, A. DE MAJO¹, P. ROSSI¹, G. PETRELLA¹

Divisioni di ¹Chirurgia e di ²Anatomia Patologica, Università Tor Vergata, Roma, Italia

SUMMARY: Predictor factors of metastatization in non sentinel axillary lymph node in patients with positive sentinel lymph node biopsy.

O.C. BUONOMO, A. GIOIA, A.V. GRANAI, P. ORSARIA, D. VENDITTI, D. VARVARAS, E. BONANNO, C.H. MAZZETTI, A. DE MAJO, P. ROSSI, G. PETRELLA

In the last 20 years the research about breast cancer have had a great acceleration, and the development of sophisticate diagnostic instruments allowed the planning of screening campaign with the result of a rapid increment of small dimensioned lesions or pre-clinic lesions finding.

In accord with the literature it is accepted that the lymph nodal status is one of the most important survival prognostic factors for breast cancer axillary recurrence, with the tumour size, the grade and receptor status.

In the last decade, sentinel lymph node biopsy has become an important instrument to determine the axillary lymph node involvement in patients with breast cancer because this is a minimally invasive technique with an elevated prognostic significance and allow to appoint an accurate disease staging (1-3).

Because of this, the sentinel lymph node biopsy is proposed as valid alternative to the axillary lymphadenectomy: this is performed only when the histological exam of the sentinel lymph node is positive for metastatic disease.

However in literature it is reported that the incidence of non-sentinel (NSN) lymph node metastases in patients with a tumour - positive sentinel lymph node varies greatly from 20-70% (4-6), and there are several publications in literature about the sentinel lymph node technique in which it remains an high negativity (69-86%) (7) to the control at complementary lymph node dissection also when sentinel lymph node was positive. Since sentinel lymph node is in these cases the only positive lymph node, the removal of further lymph nodes does not give a greater benefit.

The aim of this study was to evaluate molecular and histological factors to improve the surgical treatment of the axilla in patients with T1 breast cancer and positive Sentinel Lymph node.

In this study we obtained data that lead us to avoid further un-

necessary axillary dissections, using only instrumental follow-up protocols when the lesions are smaller than 1 cm, with sentinel lymph node positive only for micrometastasis and in absence of lymphovascular invasion.

KEY WORDS: breast cancer, sentinel lymph node biopsy, axillary lymph node dissection, non sentinel axillary lymph node metastases, breast cancer axillary recurrence.

Scopo

La Biopsia del Linfonodo Sentinella (SLNB) grazie al suo elevato significato prognostico è diventata un importante strumento per determinare il coinvolgimento linfonodale ascellare in pazienti con cancro della mammella (1-3). Tuttavia diversi studi in letteratura riportano che l'incidenza di metastasi nei linfonodi non sentinella in pazienti con linfonodo sentinella positivo (sede di metastasi) varia dal 20% al 70% (4-6). Il linfonodo sentinella rimane l'unico linfonodo positivo nel 69-86% dei casi (7), pertanto in questi casi la rimozione di ulteriori linfonodi non sarebbe necessaria. Scopo del seguente studio è valutare la validità di parametri morfologici, istologici e molecolari nel predire la positività dei linfonodi non sentinella in pazienti con positività del linfonodo sentinella.

Materiali e metodi

Questo studio retrospettivo iniziato nel 1997 fa riferimento ad una popolazione di pazienti con carcinoma infiltrante della mammella in cui, oltre al trattamento chirurgico della neoplasia primitiva (Quadrantectomia, Resezione Ghiandolare), è stata eseguita la biopsia del linfonodo sentinella. Da questo gruppo sono stati estrapolati solo i 149 casi di positività per infiltrazione metastatica del linfonodo sentinella e i casi di positività alla dissezione ascellare complementare

Corrispondenza Autore:
Prof. Oreste Claudio Buonomo
Dipartimento di Chirurgia Generale
Università Tor Vergata, Roma, Italia
Via Laurentina, 488 - 00143 Roma
E-mail: o.buonomo@inwind.it

(CLND) delle stazioni linfonodali di primo e secondo livello.

È stata valutata la dimensione massima di ogni metastasi linfonodale e in caso di metastasi multiple si è registrata la dimensione della maggiore.

Del tumore primario è stata valutata la dimensione della componente infiltrante, il tipo istologico, il grado nucleare, lo stato recettoriale per estrogeni e progesterone, l'espressione di Her-2/neu e la presenza di invasione linfovaskolare. L'associazione tra la presenza di linfonodi non sentinella positivi e le diverse caratteristiche considerate è stata analizzata con il *chi-square test*. Si sono ritenuti significativamente statistici *P value* inferiori o uguali a 0.05.

Risultati

Sono stati valutati 452 casi di pazienti sottoposte a SLNB per carcinoma della mammella ritenute eleggibili in accordo con i criteri di eleggibilità adottate dall'equipe chirurgica cioè neoplasia di dimensioni inferiori a 2 cm, negatività clinica linfonodale, non multicentricità della lesione. Solo in 146 di queste pazienti il SLN si è rivelato positivo. Tre di queste 146 pazienti avevano una neoplasia bilaterale e in queste è stata eseguita una SLNB bilaterale, ottenendo quindi in totale 149 singoli SLN positivi. La maggior parte delle neoplasie erano carcinomi duttali infiltranti (129 pazienti, 86,57%). Per quanto riguarda le dimensioni, la mediana è di 15 mm (range da 1 mm a 31 mm) e la maggior parte dei tumori aveva grado 2.

Per quanto riguarda i recettori ormonali, il 79% dei tumori sono stati considerati positivi per i recettori estrogenici (maggiori del 10% all'Immunohistochemica) e il 57% sono stati considerati positivi per i recettori progestinici.

L'iperespressione di Her-2/neu è stata evidenziata nel 20% dei casi.

L'infiltrazione linfovaskolare è stata identificata nel 73 (49,99% dei casi).

La mediana del numero dei linfonodi sentinella prelevati è 2, con un range che va da 1 a 8. La mediana del numero di SLN risultati positivi è 1, con un range che va da 1 a 5. La mediana della dimensione della metastasi linfonodale maggiore è 6 mm, con un range di 0,2-25 mm. Micrometastasi (inferiori a 2 mm) si sono rilevate in 32 casi (21,47%). Nessuno dei casi in cui le metastasi linfonodali si sono ritrovate solo all'indagine immunohistochemica si è dimostrato positivo alla CLND.

La mediana dei linfonodi prelevati con la CLND è 15 con un range di 3-37 linfonodi. La mediana dei NSLN positivi è 0 con un range che va da 0 a 29. La positività per ripetizione metastatica dei NSLN rileva-

ta con colorazione Ematossilina-Eosina è stata ritrovata solo in 60 (40,27%) delle 149 pazienti.

L'analisi univariata ha dimostrato che la dimensione del tumore primario e la dimensione della metastasi linfonodale maggiore sono significativamente associate con positività dei NSLN. Rilevante è anche la correlazione con l'invasione linfovaskolare ($P = 0.057$). Il rischio relativo (Tabella 1) di avere positività nei NSLN è di 4,1 volte maggiore per un tumore di dimensioni maggiori di 20 mm rispetto ai tumori più piccoli ($P = 0.009$). Quando la maggiore metastasi linfonodale ha dimensioni maggiori di 2 mm il rischio relativo di NSLN positivi è sei volte superiore rispetto ai casi in cui le metastasi linfonodali erano micrometastasi ($P = 0.024$). La presenza di invasione linfovaskolare nel tumore primario aumenta il rischio di positività dei NSLN di 3,7 volte rispetto ai casi in cui non si è rilevata ($P = 0.028$).

Inoltre il numero di linfonodi prelevati è inversamente correlato alla positività dei NSLN. La probabilità di avere NSLN positivi si è dimostrata essere minore in pazienti con tre o più SLN identificati rispetto ai casi in cui si sono prelevati un numero minore di SLN (odds ratio 0.19, $P = 0.04$).

TABELLA 1 - FATTORI PREDITTIVI DI POSITIVITÀ NEI NSLN SECONDO L'ANALISI MULTIVARIATA.

Caratteristiche	Odds ratio	Intervallo di confidenza	P
Dimensioni della neoplasia > 20 mm	4.1	1.42-11.89	.009
Numero di SLN rimossi > 3	0.19	0.04-0.93	.04
Maggiore metastasi Linfonodale > 2 mm	6.0	1.26-28.70	.024
Presenza di infiltrazione linfovaskolare	3.7	1.15-11.70	.028

Conclusioni

Questo studio si è posto come obiettivo primario quello di verificare la possibilità di stratificare i pazienti con linfonodi sentinella metastatici in sottogruppi di rischio per ripetitività metastatica nei linfonodi ascellari non sentinella e quindi verificare la reale opportunità di dissezioni linfonodali allargate. Se questi dati saranno confermati da casistiche multicentriche o comunque con un maggior numero di pazienti, potremmo ipotizzare che in corso di lesioni

mammarie inferiori ad 1 cm, con linfonodo sentinella positivo solo per micrometastasi e in assenza di infiltrazione linfovaskolare potremmo ragionevolmente astenerci dall'eseguire ulteriori non necessarie dissezioni ascellari procedendo esclusivamente con protocolli di follow-up strumentali.

Bibliografia

1. Van der Vegt B, Doting MH, Jager PL, Wesseling J, de Vries J. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:715-720.
2. Langer I, Marti WR, Guller U, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005;241:152-158.
3. Luini A, Galimberti V, Gatti G, et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:159-163.
4. Jyh-Cheng Y, Giu-Cheng H, Chung-Bo H, et al. Prediction of metastases to non-sentinel nodes by sentinel node status and primary tumor characteristics in primary breast cancer in Taiwan. *World J Surg* 2005;29:813-9.
5. Guenther JM, Hansen NM, Di Fronzo LA, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003;138:52-6.
6. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, et al. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Am J Surg* 2002;183:213-7.
7. Carlo JT, Grant MD, Knox SM, Jones RC, Kuhn JA, et al. Survival analysis following sentinel lymph node biopsy: a validation trial demonstrating its accuracy in staging early breast cancer. *BUMC Proceedings* 2005;18:103-107.