

## Ruolo della citologia con ago sottile ecoguidata dei linfonodi ascellari nella stadiazione del carcinoma mammario

Beniamino BRANCATO - Marco ZAPPA  
Daniela BRICOLO\* - Sandra CATARZI  
Gabriella RISSO - Rita BONARDI  
Paola CARIAGGI - Annalisa BIANCHIN\*  
Paola BRICOLO\*\* - Marco ROSSELLI DEL TURCO  
Luigi CATALIOTTI\*\*\* - Simonetta BIANCHI\*\*\*\*  
Stefano CIATTO

**Scopo.** Valutare l'efficacia della citologia su aspirato ecoguidato dei linfonodi ascellari nel ridurre le procedure chirurgiche inappropriate quali la tecnica del linfonodo sentinella (LS), se positiva, o la dissezione ascellare, se negativa.

**Materiale e metodi.** La citologia è stata eseguita in 159 casi consecutivi, sul linfonodo ecograficamente più sospetto. L'istologia linfonodale è stata il termine di riferimento per la stima di accuratezza. Sono stati simulati quattro diversi possibili scenari: ecografia ascellare di routine con citologia dei linfonodi visibili all'ecografia (A) o solo dei linfonodi sospetti all'ecografia (B), con ecografia limitata alle ascelle clinicamente negative, con citologia dei linfonodi visibili all'ecografia (C) o solo dei linfonodi sospetti all'ecografia (D).

**Risultati.** La sensibilità della citologia è stata del 58,6%, la specificità del 100%. La dissezione ascellare immediata solo in caso di citologia positiva avrebbe risparmiato 6/6 dissezioni ascellari inappropriate e 5/34 (14,7%) LS inappropriati, rispetto alla pratica corrente (dissezione immediata in caso di adenopatia palpabile, LS negli altri casi). Ognuno degli scenari simulati risparmia procedure chirurgiche inappropriate (A: 6 dissezioni, 5 LS; B: 6 dissezioni, 3 LS; C: 13 LS; D: 11 LS) ad un costo nullo (A e B) o limitato (C: €348, D: €232 per ogni procedura chirurgica inappropriata risparmiata).

**Conclusioni.** La citologia dei linfonodi ascellari può risparmiare dissezioni ascellari o tecniche del linfonodo sentinella inappropriate e viene raccomandata come procedura di routine. L'ecografia ascellare di routine, con citologia dei linfonodi visualizzati all'ecografia, seguita da dissezione ascellare immediata solo in caso di citologia positiva è risultato essere l'approccio migliore sul piano dei costi/benefici.

PAROLE CHIAVE: Carcinoma mammario - Stadiazione - Ecografia - Citologia su aspirato.

## Role of ultrasound-guided fine needle cytology of axillary lymph nodes in breast carcinoma staging

**Purpose.** To evaluate the efficacy of cytology on axillary lymph node ultrasound-guided aspiration biopsy in the reduction of inappropriate surgery, such as the sentinel node (SN) procedure if positive, or axillary dissection if negative.

**Materials and methods.** Cytology was performed on 159 consecutive cases, on the ultrasonographically most suspicious lymph node. Lymph node histology was used as a reference standard to determine accuracy. Four different scenarios were simulated: routine axillary ultrasonography with cytology of the lymph nodes visible at ultrasonography (A), or of only the lymph nodes suspicious at ultrasonography (B), with ultrasonography limited to clinically negative axillae and cytology of the lymph nodes visible at ultrasonography (C), or only of the lymph nodes suspicious at ultrasonography only (D).

**Results.** Cytologic sensitivity was 58.6%, specificity 100%. Immediate axillary dissection only in the case of positive cytology would have avoided 6/6 inappropriate axillary dissections and 5/34 (14.7%) inappropriate SN, compared to routine practice (immediate dissection for palpable adenopathy, SN in the remaining cases). Each of the simulated scenarios saved inappropriate surgical procedures (A: 6 dissections, 5 SNs; B: 6 dissections, 3 SNs; C: 13 SNs; D: 11 SNs) at no expense (A and B) or limited expense (C: €348, D: €232 for each inappropriate surgical procedure saved).

**Conclusions.** Axillary lymph node cytology can save axillary dissections or sentinel node procedures and is recommended as routine practice. Routine axillary ultrasonography, with cytology of sonographically visible lymph nodes, followed by immediate axillary dissection only in case of positive cytology proved to be the best approach in terms of cost-benefit ratio.

KEY WORDS: Breast carcinoma - Staging - Ultrasonography - Aspiration cytology.

### Introduzione

L'interessamento dei linfonodi ascellari è il più importante singolo fattore prognostico per il carcinoma mammario operabile [1, 2]. La dissezione ascellare consente il controllo locale [3-7], ma ha il fine principale della stadiazione con fini sia prognostici che di programmazione del trattamento. La dissezione ascellare può avere effetti collaterali negativi

### Introduction

*Axillary node involvement is the single most important prognostic factor for operable breast carcinoma [1,2]. Axillary dissection allows local control [3-7], but its main objective is staging for both prognostic purposes and treatment planning. Axillary dissection can have unwanted side effects [8], and be regarded as unnecessary "over-treat-*

[8], ed essere considerata alla stregua di un "sovratrattamento" non necessario nei casi risultanti con linfonodi negativi. Recentemente è stato dimostrato che la tecnica del linfonodo sentinella (LS) ha un elevato valore predittivo negativo per le metastasi linfonodali ascellari e viene sempre più frequentemente adottata in alternativa alla dissezione ascellare [9, 10], in particolare nei casi con neoplasia classificata al TNM [11] nelle categorie cT1-2 cN0 [9,10,12]. I pazienti vengono correntemente selezionati al LS in base alla palpazione: i casi con ascella negativa sono avviati al LS mentre quelli con reperto palpatorio ascellare sospetto vengono trattati con dissezione immediata. Peraltro la palpazione non è molto accurata: il LS risulta una procedura inappropriata nel 26-50% dei casi con ascella clinicamente negativa, che mostrano metastasi ascellari e richiedono una successiva dissezione, mentre la dissezione ascellare risulta inappropriata nel 9-52% dei casi con ascella clinicamente positiva, che non mostrano metastasi ascellari all'esame istologico [13-26]. L'ecografia visualizza comunemente i linfonodi ascellari in ascelle clinicamente negative, e nonostante la sua accuratezza non sia ottimale (9-51% di false negatività, 4-35% di false positività [14, 18-20, 25-30]), è considerata più accurata della palpazione. La sensibilità della citologia su agoaspirato ecoguidato varia a seconda delle modalità di selezione delle casistiche (da 36 a 63% su tutti i casi sottoposti a ecografia, da 80 a 89% nei soli casi sottoposti a citologia ecoguidata [31-34]), mentre la sua specificità è estremamente elevata (100% [29,31-34]): un esito positivo alla citologia ecoguidata è pressoché sempre predittivo di metastasi, e in questi casi il LS può essere evitato.

Lo scopo del presente studio è quello di definire il ruolo della citologia ecoguidata nel porre indicazione alla procedura chirurgica più appropriata per la stadiazione ascellare (evitare LS in caso di citologia positiva su linfonodi non palpabili, evidenziati all'ecografia, o indicare LS anziché dissezione ascellare immediata in presenza di citologia negativa su linfonodi palpabili). Abbiamo pertanto valutato l'efficacia e il costo dell'uso routinario della citologia ecoguidata dei linfonodi ascellari, su una serie consecutiva di pazienti con carcinoma mammario.

## Materiale e metodi

Dal gennaio 2003 è stata impiegata routinariamente la citologia su agoaspirato ecoguidato dei linfonodi ascellari, in pazienti con carcinoma mammario confermato all'istologia (biopsia percutanea) o alla citologia (presenza inequivocabile di cellule maligne (C5), associata correntemente ad un valore predittivo positivo (>99%). Le pazienti erano informate che in caso di citologia positiva l'iter chirurgico si sarebbe semplificato, evitando un'inutile LS, e che una citologia negativa in presenza di linfonodi palpabili avrebbe potuto evitare una dissezione ascellare. Tutte le procedure cliniche (palpazione, ecografia, agoaspirato ecoguidato) sono state eseguite da cinque radiologi esperti, dedicati da oltre 10 anni alla senologia clinica.

Per l'ecografia sono state impiegate sonde lineari da 10 MHz (50 mm) o 12 MHz (38 mm), con ecografi Nemio 10, Toshiba, Technos, Esaote e Sonoline Sienna, Siemens: la scansione ascellare è avvenuta secondo piani sagittali e tra-

ment" in cases with negative lymph nodes. Recently it has been demonstrated that the sentinel node (SN) procedure has a high negative predictive value for axillary node metastases and is being more frequently used as an alternative to axillary dissection [9, 10], in particular in cT1-2 cN0 neoplasms [9, 10, 12] according to the TNM classification [11]. Patients are normally selected for SN on the basis of palpation: cases with negative axilla are referred for SN, whereas those with suspicious axillary findings are treated with immediate dissection. Palpation, however, is not very accurate: SN proves to be inappropriate in 26-50% of cases with clinically negative axilla, who have axillary metastasis and require subsequent dissection, whereas axillary dissection proves to be inappropriate in 9-52% of cases with clinically positive axilla, who do not show axillary metastasis at histological examination [13-26]. Ultrasonography commonly visualises axillary lymph nodes in clinically negative axillae, and despite its suboptimal accuracy (9-51% false negatives, 4-35% false positives [14, 18-20, 25-30]), it is considered more accurate than palpation. The sensitivity of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology varies depending on the selection criteria (from 36% to 63% on all cases undergoing ultrasonography, from 80% to 89% in the sole cases undergoing ultrasound-guided cytology [31-34]), whereas its specificity is very high (100% [29, 31-34]): positive ultrasound-guided cytology is almost always predictive of metastasis, and in these cases SN can be avoided.

The aim of the present study was to define the role of ultrasound-guided cytology in indicating the most appropriate surgical procedure for axillary staging (avoiding SN in cases of positive cytology on nonpalpable nodes visualised at ultrasonography, or indicating SN instead of immediate axillary dissection in cases of negative cytology palpable lymph nodes). We therefore evaluated the efficacy and the cost of routine use of ultrasound-guided cytology of axillary lymph nodes on a consecutive series of patients with breast carcinoma.

## Materials and methods

From January 2003, cytology of ultrasound-guided fine needle aspiration of axillary lymph nodes has been used routinely in patients with breast carcinoma confirmed by histology (percutaneous biopsy) or by cytology (unmistakable presence of malignant cells (C5), currently associated with positive predictive value (>99%). Patients were informed that, in the event of positive cytology, surgical treatment would be simplified with avoidance of unnecessary SN, and that a negative cytology in the presence of palpable lymph nodes could avoid axillary dissection. All the clinical procedures (palpation, ultrasonography, ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy) were performed by five expert radiologists with over 10 years experience in clinical senology.

Ultrasonography was performed using 10 MHz (50 mm) or 12 MHz (38 mm) linear-array probes, with Nemio 10, Toshiba, Technos, Esaote and Sonoline Sienna, Siemens ultrasound units: axillary scanning was carried out in the sagittal and transverse planes. No colour/power Doppler US was used. Fine needle aspiration biopsy was performed immediately in all cases of lymph nodes visualized by ultrasonog-

sversi. Non è stato impiegato color/power Doppler. L'aspirato ecoguidato è stato eseguito immediatamente in tutti i casi con linfonodi visualizzati all'ecografia. In caso di visualizzazione di linfonodi multipli, l'aspirato è stato diretto al linfonodo con caratteristiche ecografiche maggiormente sospette, a giudizio del radiologo, riferendosi ai criteri di sospetto comunemente riportati in letteratura (aumento dello spessore o asimmetria, aumento dell'ecogenicità o irregolarità della struttura della midollare, assenza di ilo iperecogeno, prevalenza del diametro verticale sull'orizzontale [14, 18-20, 25-30]). L'analisi dettagliata di questi criteri e della loro accuratezza nella presente casistica sarà oggetto di uno studio separato. L'aspirato è stato eseguito a mano libera, usando aghi comuni da 21-23G. È stata eseguita una sola puntura, con movimenti multipli multidirezionali dell'ago per 10-20 passaggi, per lo più diretti alla zona linfonodale ecograficamente sospetta (se presente). L'aspirazione con pressione negativa è stata impiegata solo nei casi nei quali non appariva materiale nel barileto trasparente dell'ago. Gli strisci sono stati fissati in alcool etilico, colorati con il metodo Papanicolaou classico, e referati in base alle raccomandazioni della Comunità Europea [35]. Non è stata eseguita valutazione di adeguatezza o refertazione estemporanea.

I seguenti dati (riferiti al linfonodo più sospetto in caso di linfonodi visualizzati multipli) sono stati raccolti per ogni caso: evidenza alla palpazione (negativo, palpabile benigno o palpabile sospetto: la categoria "palpabile benigno" è stata usata in presenza di 1-3 linfonodi piccoli (<1 cm), di consistenza elastica e bilaterali); evidenza all'ecografia (negativo, visualizzato benigno o visualizzato sospetto), evidenza alla citologia (non eseguito, inadeguato (C1), negativo (C2), dubbio (C3), sospetto (C4), positivo (C5) [35]), tipo di chirurgia ascellare (dissezione o LS), categoria patologica pT e pN [11].

L'accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo) per le metastasi ascellari è stata valutata per la palpazione, l'ecografia e la citologia. L'evidenza istologica al LS o alla dissezione ascellare sono state usate come standard di riferimento.

In base ad una pratica corrente in Italia (Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario, 2001 [12]), la stadiazione preoperatoria ascellare si basa sulla palpazione: i casi sospetti sono avviati alla dissezione ascellare, gli altri al LS. Quando il LS risulta negativo non si procede alla dissezione ascellare.

Per l'uso della citologia ecoguidata dei linfonodi ascellari sono stati proposti diversi scenari: a) citologia in tutti i casi con linfonodi visualizzati all'ecografia [31], b) citologia solo sui linfonodi non palpabili, assumendo i palpabili come sospetti [32], c) citologia solo sui linfonodi ecograficamente sospetti [34], d) citologia solo sui linfonodi ecograficamente sospetti e non palpabili [33]. Nel nostro studio è stato adottato lo scenario più "aggressivo", dato che tutti i pazienti con linfonodi visualizzati sono stati sottoposti ad agoaspirato, a prescindere dal fatto che fossero palpabili o meno e dalle caratteristiche ecografiche. Questo ci ha consentito successivamente di simulare quattro diversi possibili scenari, per valutare la loro accuratezza e il loro rapporto costo/efficacia. Sono stati confrontati i seguenti scenari:

a) (adottato nel presente studio) Ecografia ascellare in tut-

*raphy. When multiple nodes were detected, aspiration was carried out on the lymph node considered by the radiologist to exhibit the most suspicious sonographic features based on the commonly reported suspicion criteria (enlargement or asymmetry, increased echogenicity or irregular medullar structure, absence of hyperechoic hilum, greater vertical diameter than horizontal diameter [14, 18-20, 25-30]). A detailed analysis of these criteria and their accuracy in the present study population will be dealt with in a separate study. Fine needle aspiration was performed manually, using common 21-23G needles. Only one puncture was performed with multiple multidirectional movements of the needle for 10-20 passes, aimed mainly at the sonographically suspicious lymph node area (if present). Fine needle aspiration with negative pressure was used only when no material was found in the transparent needle cylinder. The smears were fixed in ethyl alcohol, stained with the conventional Papanicolaou technique and reported in accordance with the European Community recommendations [35]. No extemporaneous evaluation of adequacy or reporting were performed.*

*The following data (referring to the most suspicious lymph node in the case of multiple nodes being visualised) were collected for each case: palpation findings (negative, palpable benign or palpable suspicious - the category "palpable benign" was used in the presence of 1-3 small, elastic and bilateral lymph nodes (<1 cm)); ultrasound findings (negative, visualised as benign or visualised as suspicious), cytology findings (not performed, inadequate (C1), negative (C2), dubious (C3), suspicious (C4), positive (C5) [35]); type of axillary surgery (dissection or SN), pathological category pT and pN [11].*

*Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value) for axillary metastases was evaluated for palpation, ultrasonography and cytology. The histological findings at SN or at axillary dissection were used as the reference standard.*

*According to current practice Italy (National Operative Force on Breast Carcinoma, 2001 [12]), pre-operative axillary staging is based on palpation: suspicious cases are referred for axillary dissection, all other cases for SN. When SN is negative, axillary dissection is not performed.*

*For the use of ultrasound-guided cytology of axillary lymph nodes, the following scenarios were proposed: a) cytology in all cases of sonographically-detected lymph nodes [31], b) cytology on nonpalpable lymph nodes only, considering palpable lymph nodes as suspicious [32], c) cytology on sonographically suspicious lymph nodes only [34], d) cytology on sonographically suspicious and nonpalpable lymph nodes only [33]. In our study the most "aggressive" scenario was adopted, since all patients with visible lymph nodes underwent fine needle aspiration, whether the lymph nodes were palpable or nonpalpable and regardless of their ultrasound features. This allowed us to subsequently simulate four different possible scenarios to evaluate the accuracy and cost-effectiveness of each. A comparison was made between the following scenarios:*

*a) (adopted in the present study) Axillary ultrasonography in all cases. Cytology in all cases with visible lymph nodes. Immediate axillary dissection in case of cytology C4-5. SN in the remaining cases.*

TABELLA I. — Accuratezza diagnostica della palpazione e dell'ecografia per le metastasi ascellari. Dati su 155 pazienti, 159 ascelle stadiate.

Criteri di sospetto	VP	VN	FP	FN	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN
<i>Palpazione</i>								
Linfonodi palpabili	44	66	23	28	62,9%	74,2%	65,7%	71,7%
Linfonodi sospetti	36	83	6	34	51,4%	93,0%	85,7%	70,9%
<i>Ecografia</i>								
Linfonodi visualizzati	64	20	69	6	91,4%	22,5%	48,1%	76,9%
Linfonodi sospetti	45	77	12	25	64,3%	86,5%	78,9%	75,5%

VP=veri positivi; VN=veri negativi; FP=falsi positivi; FN=falsi negativi; VPP=valore predittivo positivo; VPN=valore predittivo negativo

TABLE I.—*Diagnostic accuracy of palpation and ultrasonography for axillary metastases. Data for 155 patients, 159 staged axillae.*

Suspicion criteria	TP	TN	FP	FN	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
<i>Palpation</i>								
Palpable lymph nodes	44	66	23	28	62.9%	74.2%	65.7%	71.7%
Suspicious lymph nodes	36	83	6	34	51.4%	93.0%	85.7%	70.9%
<i>Ultrasonography</i>								
Visualized lymph nodes	64	20	69	6	91.4%	22.5%	48.1%	76.9%
Suspicious lymph nodes	45	77	12	25	64.3%	86.5%	78.9%	75.5%

TP=True Positive; TN=True Negative; FP=False Positive; FN=False Negative; PPV=Positive Predictive Value; NPV=Negative Predictive Value

ti i casi. Citologia in tutti i casi con linfonodi visualizzati. Dissezione ascellare immediata in caso di citologia C4-5. LS nei casi rimanenti.

b) Ecografia ascellare in tutti i casi. Citologia nei soli casi con linfonodi visualizzati sospetti. Dissezione ascellare immediata in caso di citologia C4-5. LS nei casi rimanenti.

c) Ecografia ascellare nei soli casi con ascella clinicamente negativa. Citologia in tutti i casi con linfonodi visualizzati. Dissezione ascellare immediata in caso sospetto alla palpazione o di citologia C4-5. LS nei casi rimanenti.

d) Ecografia ascellare nei soli casi con ascella clinicamente negativa. Citologia nei soli casi con linfonodi visualizzati sospetti. Dissezione ascellare immediata in caso sospetto alla palpazione o di citologia C4-5. LS nei casi rimanenti.

Questi quattro diversi scenari sono stati confrontati con la pratica corrente in termini di procedure chirurgiche inappropriate risultanti in ogni scenario. Abbiamo definito inappropriate una dissezione ascellare in caso di negatività istologica o un LS in caso di positività istologica.

È stato definito il costo addizionale di ogni scenario rispetto alla pratica corrente. I costi relativi alla palpazione (eseguita in tutti i casi) e delle procedure chirurgiche appropriate non sono stati considerati, valutando solo i costi dell'ecografia, citologia e procedure inappropriate, basandosi su costi unitari predefiniti tratti dal tariffario del Servizio Sanitario Nazionale (ecografia = € 36,15, citologia = € 33,78, LS (considerando la procedura ambulatoriale) = € 216,29, dissezione ascellare (calcolata come la differenza tra le tariffe di una mastectomia

b) *Axillary ultrasonography in all cases. Cytology only in the cases with suspicious visualized lymph nodes. Immediate axillary dissection in case of cytology C4-5. SN in the remaining cases.*

c) *Axillary ultrasonography only in the cases with clinically negative axilla. Cytology in all cases with visible lymph nodes. Immediate axillary dissection in cases of suspicious palpation findings or C4-5 cytology. SN in the remaining cases.*

d) *Axillary ultrasonography only in the cases with clinically negative axilla. Cytology only in the cases with suspicious visualized lymph nodes. Immediate axillary dissection in cases of suspicious palpation findings or C4-5 cytology. SN in the remaining cases.*

*These four different scenarios were compared with current practice in terms of inappropriate surgical procedures resulting from each scenario. We defined as inappropriate an axillary dissection in case of negative histology or an SN in case of positive histology.*

*The additional cost for each scenario compared to current practice was determined. The cost of palpation (performed in all cases) and of appropriate surgical procedures were not considered, limiting cost evaluation to ultrasonography, cytology and inappropriate procedures only, on the basis of the pre-established unit costs in the Italian's National Health Service price-list (ultrasonography = € 36.15, cytologic examination = € 33.78, SN (as an outpatient procedure) = € 216.29, axillary dissection (calcu-*

TABELLA II. — Accuratezza diagnostica di palpazione ed ecografia combinate per le metastasi ascellari. Dati su 155 pazienti, 159 ascelle stadiate.

Stato linfonodale	pN+				Totale	pN0				Totale
	Palpazione					Palpazione				
	Sospetta		Negativa/benigna			Sospetta		Negativa/benigna		
	N.	%	N.	%		N.	%	N.	%	
Sospetta	33	73,3	12	26,7	45	3	25,0	9	75,0	12
Negativa/benigna	3	12,0	22	88,0	25	3	3,9	74	96,1	77
Totale	36	51,4	34	48,6	70	6	6,8	83	93,2	89

TABLE II.—*Diagnostic accuracy of combined palpation and ultrasonography for axillary metastases. Data for 155 patients, 159 staged axillae.*

Nodal status	pN+				Total	pN0				Total
	Palpation					Palpation				
	Suspicious		Negative/Benign			Suspicious		Negative/Benign		
	N.	%	N.	%		N.	%	N.	%	
Suspicious	33	73.3	12	26.7	45	3	25.0	9	75.0	12
Negative/benign	3	12.0	22	88.0	25	3	3.9	74	96.1	77
Total	36	51.4	34	48.6	70	6	6.8	83	93.2	89

+ dissezione ascellare e di una mastectomia semplice) = € 1550,00). Per ogni scenario è stato determinato il costo medio per a) ogni caso stadiato e b) ogni procedura chirurgica inappropriata risparmiata rispetto alla pratica corrente.

Le differenze significative tra i valori osservati nello studio sono state calcolate con il test chi-quadrato, usando come soglia di significatività un valore  $p < 0,05$ . In alcuni casi per i valori osservati sono stati indicati gli intervalli di confidenza al 95% (IC95%).

## Risultati

Un totale di 159 soggetti (età da 23 a 89 anni, 59 anni in media) è risultato eleggibile per lo studio. Quattro soggetti presentavano un carcinoma bilaterale sincrono, per un totale di 163 ascelle, omolaterali al carcinoma, da stadiare e quindi esaminate con ecografia. La categoria patologica pT del tumore primitivo era <pT1c in 36 casi (22,1%), pT1c in 63 casi (38,7%) o >pT1c in 64 casi (39,3%) su 163 casi totali. Nella maggioranza dei casi di LS è stato esaminato un solo linfonodo, mentre il numero medio di linfonodi esaminati nella dissezione ascellare è stato di 19,2. La categoria patologica pN non è stata determinata (pNX) in 4 casi nei quali la dissezione ascellare non è stata eseguita per varie ragioni. I casi con istologia linfonodale nota disponibili per la valutazione sono risultati quindi 159 (155 pazienti), dei quali 89 (56,0%) sono risultati in stadio pN0, 9 (5,7%) in stadio pN1a, e 61 (38,4%) in stadio >pN1a.

La tabella I mostra l'accuratezza della palpazione e del-

lated as the difference between the price of mastectomy + axillary dissection and that of simple mastectomy) = € 1550.00). For each scenario we also determined the average cost for a) each staged case and b) each inappropriate surgical procedure spared with respect to current practice.

Statistical significance was calculated using the chi-square test, with a value of  $p < 0.05$  being used as the threshold. In some cases 95% confidence limits (CL95%) have been indicated.

## Results

A total of 159 patients (age range 23-89 years, mean age 59) were eligible for the study. Four patients had synchronous bilateral carcinoma, for a total of 163 axillae - ipsilateral to the carcinoma - to be staged and examined with ultrasonography. The pT class of the primary tumour was <pT1c in 36 cases (22.1%), pT1c in 63 cases (38.7%) or >pT1c in 64 cases (39.3%) out of 163 total cases. In the majority of SN cases, only one lymph node was examined, whereas the average number of lymph nodes examined with axillary dissection was 19.2. The pN pathologic class was not determined (pNX) in 4 cases in which axillary dissection was not performed for various reasons. Therefore, the cases with known lymph node histology available for evaluation were 159 (155 patients), of which 89 (56.0%) resulted at stage pN0, 9 (5.7%) at stage pN1a, and 61 (38.4%) at stage >pN1a.

Table I shows the accuracy of palpation and ultrasonog-

TABELLA III. — Accuratezza diagnostica della citologia su agoaspirato per le metastasi ascellari. Dati su 155 pazienti, 159 ascelle stadiate.

Criteria	VP	VN	FP	FN	Totale	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN
C4-5=positivi; casi C1 o senza citologia esclusi	41	62	0	19	122	68,3%	100,0%	100,0%	76,5%
C4-5=positivi; C1 assunti come negativi, casi senza citologia esclusi	41	69	0	23	133	64,1%	100,0%	100,0%	75,0%
C4-C5=positivi, tutti i casi inclusi	41	89	0	29	159	58,6%	100,0%	100,0%	75,4%

VP=veri positivi; VN=veri negativi; FP=falsi positivi; FN=falsi negativi; VPP=valore predittivo positivo; VPN=valore predittivo negativo

TABLE III.—Diagnostic accuracy of cytology on fine needle aspiration for axillary metastases. Data for 155 patients, 159 staged axillae.

Criteria	TP	TN	FP	FN	Total	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
C4-5=positive; C1 cases or excluded without cytology	41	62	0	19	122	68.3%	100.0%	100.0%	76.5%
C4-5=positive; C1 assumed negative excluded cases without cytology	41	69	0	23	133	64,1%	100.0%	100.0%	75.0%
C4-C5=positive, all cases included	41	89	0	29	159	58.6%	100.0%	100.0%	75.4%

TP=True Positive; TN=True Negative; FP=False Positive; FN=False Negative; PPV=Positive Predictive Value; NPV=Negative Predictive Value

l'ecografia per lo stato linfonodale. I linfonodi erano palpabili in 67 casi su 159 (42,1%; IC95% 34,4%-50,2%), condizione associata con una bassa sensibilità (44/70 = 62,9%; IC95% 50,5%-74,1%) e specificità (66/89 = 74,2%; IC95% 63,8%-82,9%). Quando si considerino positivi solo i linfonodi palpabili sospetti, la sensibilità ha un limitato calo (36/70 = 51,4%; IC95% 39,2%-63,6%) e la specificità un sensibile aumento (83/89 = 93,3%; IC95% 85,9%-97,5%).

L'ecografia ha visualizzato almeno un linfonodo in 133 casi su 159 (83,6%). I linfonodi negativi sono stati visualizzati meno frequentemente (69/89 = 77,5%) rispetto ai positivi (64/70 = 91,4%), una differenza statisticamente non significativa ( $\chi^2 = 0,58$ ,  $p = 0,45$ ). Nei linfonodi positivi un maggiore coinvolgimento metastatico si è associato ad una maggiore probabilità di visualizzazione all'ecografia (pN1a: 55,6%; pN1b: 66,7%; pN1bi: 94,4%; >pN1bi: 100,0%). La visualizzazione ecografica è associata ad una buona sensibilità (64/70 = 91,4%), ma a una bassa specificità (20/89 = 22,5%). Quando si considerino positivi i soli linfonodi sospetti all'ecografia, la sensibilità si riduce a 64,3% (45/70; IC95% 51,9%-75,4%) e la specificità sale a 86,5% (77/89; IC95% 77,6%-92,8%).

La tabella II mostra i risultati della combinazione di palpazione e ecografia: l'uso combinato (sospetto alla palpazione e/o all'ecografia) aumenta la sensibilità al 68,6% (48/70), ma la specificità cala a 83,1% (74/89).

La tabella III mostra l'accuratezza della citologia per lo stato linfonodale. La citologia è stata eseguita in 133 casi con almeno un linfonodo visualizzato all'ecografia. Il risultato è stato C1 in 11 casi (8,2%), C2 in 81 casi (60,9%), C4 in 3 casi (2,2%) e C5 in 38 casi (28,5%). Non si sono osservate diagnosi con categoria C3. Se si escludono gli inadeguati (C1) la sensibilità è 68,3% (41/60) e la specificità 100,0% (62/62). Se si assumono gli inadeguati come nega-

raphy for lymph node status. Lymph nodes were palpable in 67 cases out of 159 (42.1%, CL95% 34.4%-50.2%), a condition associated with low sensitivity (44/70 = 62.9%; CL95% 50.5%-74.1%) and specificity (66/89 = 74.2%, CL95% 63.8%-82.9%). When only the suspicious palpable lymph nodes are considered as positive, sensitivity is slightly lower (36/70 = 51.4%; CL95% 39.2%-63.6%) and specificity considerably higher (83/89 = 93.3%; CL95% 85.9%-97.5%).

Ultrasonography visualized at least one lymph node in 133 cases out of 159 (83.6%). Negative lymph nodes were less frequently visualized (69/89 = 77.5%) as opposed to positive lymph nodes (64/70 = 91.4%), but the difference is not statistically significant ( $\chi^2 = 0,58$ ,  $p = 0,45$ ). Positive lymph nodes with greater metastatic involvement were more likely to be visualized at ultrasonography (pN1a: 55.6%; pN1b: 66.7%; pN1bi: 94.4%; >pN1bi: 100.0%). Ultrasound visualization is associated with good sensitivity (64/70 = 91.4%), but low specificity (20/89 = 22.5%). When only positive lymph nodes suspicious at ultrasonography are considered, sensitivity decreases to 64.3% (45/70; CL95% 51.9%-75.4%) and specificity increases to 86.5% (77/89; CL95% 77.6%-92.8%).

Table II shows the results of combined palpation and ultrasonography: combined use (suspicion at palpation and/or ultrasonography) increases sensitivity to 68.6% (48/70), but decreases specificity to 83.1% (74/89).

Table III shows the accuracy of cytology for nodal status. Cytology was performed in 133 cases with at least one lymph node visualized at ultrasonography. The result was C1 in 11 cases (8.2%), C2 in 81 cases (60.9%), C4 in 3 cases (2.2%) and C5 in 38 cases (28.5%). Category C3 diagnoses were not identified. If inadequate cases (C1) are excluded, sensitivity is 68.3% (41/60) and specificity 100.0% (62/62). If inadequate cases are assumed to be negative, sensitivity

TABELLA IV. — Procedure chirurgiche inappropriate (dissezione ascellare in casi pN-, LS in casi pN+) eseguite in base al protocollo corrente per la stadiazione ascellare o in quattro scenari alternativi impiegando la citologia ecoguidata dei linfonodi ascellari.

Scenario e criteri	Procedure inappropriate		Procedure inappropriate evitate	
	Dissezioni ascellari	LS	Dissezioni ascellari	LS
Pratica corrente: — Nessuna ecografia ascellare — Dissezione ascellare in caso di linfonodi palpabili sospetti, LS altrimenti	6	34	—	—
Scenario A (presente studio): — Ecografia ascellare in tutti i casi — Citologia nei casi con linfonodi visualizzati — Dissezione ascellare se citologia C4-5	0	29	6 (100%)	5 (14,7%)
Scenario B: — Ecografia ascellare in tutti i casi — Citologia nei casi ecograficamente sospetti — Dissezione ascellare se citologia C4-5	0	31	6 (100%)	3 (8,8%)
Scenario C: — Ecografia se ascella clinicamente negativa — Citologia nei casi con linfonodi visualizzati — Dissezione ascellare se linfonodi clinicamente sospetti o citologia C4-5	6	21	—	13 (38,2%)
Scenario D: — Ecografia se ascella clinicamente negativa — Citologia nei casi ecograficamente sospetti — Dissezione ascellare se linfonodi clinicamente sospetti o citologia C4-5	6	23	—	11 (32,3%)

TABLE IV.—*Inappropriate surgical procedures (axillary dissection in pN-cases, SN in pN+) performed on the basis of the current protocol for axillary staging or in four alternative scenarios using ultrasound-guided cytology of axillary lymph nodes.*

Scenario and criteria	Inappropriate procedures		Spared inappropriate procedures	
	Axillary dissections	SN	Axillary dissections	SN
Current practice: — No axillary ultrasonography — Axillary dissection in cases of suspicious palpable lymph nodes, otherwise SN	6	34	—	—
Scenario A (this study): — Axillary ultrasonography in all cases — Cytology in cases with visualized lymph nodes — Axillary dissection for cytology C4-5	0	29	6 (100%)	5 (14.7%)
Scenario B: — Axillary ultrasonography in all cases — Cytology in suspicious cases at ultrasonography — Axillary dissection with cytology C4-5	0	31	6 (100%)	3 (8.8%)
Scenario C: — Ultrasonography if axilla clinically negative — Cytology in cases with visualized lymph nodes — Axillary dissection if lymph nodes clinically suspicious or cytology C4-5	6	21	—	13 (38.2%)
Scenario D: — Ultrasonography if axilla clinically negative — Cytology in suspicious cases at ultrasonography — Axillary dissection if lymph nodes clinically suspicious or cytology C4-5	6	23	—	11 (32.3%)

tivi la sensibilità scende a 64,0% (41/64). Se si assumono come negativi anche i casi nei quali non è stata fatta citologia in assenza di linfonodi visualizzati la sensibilità scende ulteriormente a 58,6 % (41/70).

La tabella IV mostra il numero di procedure chirurgiche inappropriate associate ai diversi scenari simulati, alternativi al protocollo corrente per la stadiazione ascellare. Le

*decreases to 64.0% (41/64). If the cases for which cytology was not performed in the absence of visualized lymph nodes are also considered negative, sensitivity further decreases to 58.6 % (41/70).*

*Table IV shows the number of inappropriate surgical procedures associated with the different simulated alternative scenarios to the current protocol for axillary staging.*

TABELLA V. — Costo (€) del protocollo corrente per la stadiazione ascellare o di quattro scenari alternativi che impiegano la citologia ecoguidata dei linfonodi ascellari.

Scenario	Casi	Costi (€) (totali)
Protocollo corrente:		
— Ecografia ascellare	—	—
— Citologia ecoguidata ascellare	—	—
— Dissezioni ascellari inappropriate	6	9.300
— LS inappropriate	34	7.354
— Totale		16.654
Scenario A (presente studio):		
— Ecografia ascellare	159	5.747
— Citologia ecoguidata ascellare	133	4.492
— Dissezioni ascellari inappropriate	—	—
— LS inappropriate	29	6.272
— Totale		16.511
Scenario B:		
— Ecografia ascellare	159	5.747
— Citologia ecoguidata ascellare	57	1.925
— Dissezioni ascellari inappropriate	—	—
— LS inappropriate	31	6.705
— Totale		14.377
Scenario C:		
— Ecografia ascellare	117	4.229
— Citologia ecoguidata ascellare	92	3.107
— Dissezioni ascellari inappropriate	6	9.300
— LS inappropriate	21	4.542
— Totale		21.178
Scenario D:		
— Ecografia ascellare	117	4.229
— Citologia ecoguidata ascellare	21	709
— Dissezioni ascellari inappropriate	6	9.300
— LS inappropriate	23	4.975
— Totale		19.213

TABLE V.—Cost (€) of current axillary staging protocol or of four alternative scenarios using ultrasound-guided cytology of axillary lymph nodes.

Scenario	Cases	(Total) (€) Cost
Current protocol:		
— Axillary ultrasonography	—	—
— Ultrasound-guided axillary cytology	—	—
— Inappropriate axillary dissections	6	9,300
— Inappropriate SNs	34	7,354
— Total		16,654
Scenario A (this study):		
— Axillary ultrasonography	159	5,747
— Ultrasound-guided axillary cytology	133	4,492
— Inappropriate axillary dissections	—	—
— Inappropriate SNs	29	6,272
— Total		16,511
Scenario B:		
— Axillary ultrasonography	159	5,747
— Ultrasound-guided axillary cytology	57	1,925
— Inappropriate axillary dissections	—	—
— Inappropriate SNs	31	6,705
— Total		14,377
Scenario C:		
— Axillary ultrasonography	117	4,229
— Ultrasound-guided axillary cytology	92	3,107
— Inappropriate axillary dissections	6	9,300
— Inappropriate SNs	21	4,542
— Total		21,178
Scenario D:		
— Axillary ultrasonography	117	4,229
— Ultrasound-guided axillary cytology	21	709
— Inappropriate axillary dissections	6	9,300
— Inappropriate SNs	23	4,975
— Total		19,213

dissezioni ascellari inappropriate risparmiate sarebbero state 6/6 (100%) sia nello scenario A che B. I LS inappropriate risparmiati sarebbero stati 5 (14,7%) con lo scenario A, 3 (8,8%) con il B, 13 (38,2%) con il C, o 11 (32,3%) con il D.

La tabella V mostra i costi della stadiazione con il protocollo corrente e nei quattro scenari alternativi simulati. Il costo medio per ogni soggetto stadiato è € 104 con il protocollo corrente, € 103 nello scenario A, € 90 nel B, € 133 nel C, € 120 nel D. Il costo addizionale medio per risparmiare una procedura chirurgica inappropriata rispetto al protocollo corrente è nullo nello scenario A e B, € 348 nel C, e € 232 nel D.

## Discussione

Il presente studio si basa su una serie consecutiva sufficientemente ampia da consentire una serie di considerazioni sui pro e i contro dell'uso della citologia ecoguidata dei linfonodi ascellari quale possibile alternativa alla palpazione per la scelta tra LS e dissezione ascellare.

I risultati osservati confermano che la palpazione e l'e-

*Inappropriate axillary dissections would have been spared in 6/6 (100%) both in scenario A and in scenario B. Inappropriate SNs would have been spared in 5 (14.7%) with scenario A, 3 (8.8%) with scenario B, 13 (38.2%) with scenario C, or 11 (32.3%) with scenario D.*

*Table V shows the costs of staging using the current protocol and the four alternative scenarios of our simulation. The average cost for each patient undergoing staging is € 104 with the current protocol, € 103 with scenario A, € 90 with scenario B, € 133 with scenario C, € 120 with scenario D. Additional average costs to avoid inappropriate surgical procedures with reference to the current protocol is nil with scenarios A and B, € 348 with scenario C, and € 232 with scenario D.*

## Discussion

*The present study was conducted on a sufficiently large consecutive series to allow for a number of considerations about the advantages and disadvantages of ultrasound-guided cytology of axillary lymph nodes as an alternative*

cografia hanno una bassa accuratezza nella stadiazione dell'ascella. La palpazione ha dimostrato una sensibilità tra il 62,9 e il 51,4% e una specificità tra il 74,2 e il 93,3%, a seconda che tutti i linfonodi palpabili, o solo quelli sospetti, siano stati considerati positivi. Questi risultati sono in accordo con i precedenti dati della letteratura che riportano una sensibilità media del 67% (da 50 a 74%) e una specificità media del 74% (da 48 a 91%) [13-26].

Il tasso di visualizzazione di linfonodi ascellari all'ecografia (83%) è superiore a quanto riportato in letteratura (49%; da 20 a 53%), probabilmente per la migliore qualità di immagini ottenibili con la tecnologia impiegata in questo studio, superiore rispetto a molti studi precedenti della letteratura. Questo non è necessariamente un vantaggio, in quanto una maggiore capacità di visualizzazione di piccoli linfonodi negativi ha reso il fattore "visualizzazione" di per sé assai poco specifico. L'accuratezza diagnostica osservata per l'ecografia (sensibilità 64%, specificità 86,5%) è nell'ambito di quanto riportato in letteratura (sensibilità 65% (da 56 a 73%); specificità 87% (da 70 a 97%) [14,18-20,25-30]). Complessivamente, è evidente che la stadiazione dell'ascella impiegando la palpazione e l'ecografia, sole o in combinazione, consente risultati troppo scadenti per essere proposta come standard clinico ottimale.

La citologia ecoguidata dei linfonodi ascellari ha dimostrato una specificità (C4+C5) del 100%, decisamente meglio della palpazione (93,3%), dell'ecografia (86,5%), o delle palpazione ed ecografia combinate (83,1%). La sensibilità della citologia è risultata accettabile (58,6%), lievemente superiore alla palpazione (51,4%) e lievemente inferiore all'ecografia (64,3%). Complessivamente, la citologia ecoguidata di routine dei linfonodi visualizzati all'ecografia ha consentito una diagnosi specifica di malignità in oltre la metà (59%) dei casi pN+ e in circa un quarto (26%) di tutti i pazienti in studio. Questi risultati sono simili a quelli ottenuti da Bonnema *et al.* [31], che hanno condotto uno studio di simile disegno. Rispetto alla palpazione, che al momento è impiegata per indicare il LS, la citologia di routine consente una riduzione dei falsi negativi (5/34 o 15%) e l'eliminazione dei falsi positivi (6/6 o 100%).

I criteri per l'impiego della citologia nella stadiazione dell'ascella variano nei diversi studi che eseguono la citologia in tutti i casi visualizzati all'ecografia [31], o solo nei casi ecograficamente sospetti [34], o solo sui linfonodi non palpabili visualizzati [32], o solo sui linfonodi sospetti non palpabili [33]. Non essendo disponibili, nelle pubblicazioni di questi studi, dati dettagliati sui reperti clinici e ecografici, è difficile definire il contributo diagnostico indipendente della citologia, o il protocollo ottimale per il suo impiego. Nel nostro studio tutti i casi con linfonodi visualizzati all'ecografia sono stati sottoposti a citologia: questo ci ha consentito di simulare quattro possibili scenari (A-D) di impiego e di confrontarli con la pratica correntemente in uso per l'indicazione alla dissezione ascellare (presenza di linfonodi sospetti alla palpazione) in alternativa al LS. In accordo a tale pratica corrente, nel nostro studio sarebbero state eseguite 42 dissezioni ascellari e 117 LS, delle quali rispettivamente 6 e 34 sarebbero risultate inappropriate. Ognuno dei quattro scenari simulati avrebbe consentito una qualche riduzione delle procedure chirurgiche inappropriate: in particolare, la citologia ha consentito di evitare dissezioni ascel-

to palpation in choosing between SN and axillary dissection.

*Our results confirm that palpation and ultrasonography have a low level of accuracy in axillary staging. Palpation demonstrated a sensitivity comprised between 62.9 and 51.4% and a specificity between 74.2 and 93.3%, depending on whether all palpable lymph nodes were considered to be positive, or suspicious lymph nodes only. These results are in agreement with the literature, which reports an average sensitivity of 67% (from 50 to 74%) and an average specificity of 74% (from 48 to 91%) [13-26].*

*The rate of visualization of axillary lymph nodes at ultrasonography (83%) is higher than reported in literature (49%; 20-53%), probably because of the better image quality obtainable with the technology used in this study, which is superior to that used in many previous studies. This is not necessarily an advantage in that the better ability to visualize small negative lymph nodes made "visualization" alone a very poorly specific factor. The diagnostic accuracy of ultrasonography (sensitivity 64%, specificity 86.5%) was similar to previously reported values (sensitivity 65% (from 56 to 73%); specificity 87% (from 70 to 97%) [14, 18-20, 25]. On the whole, it is clear that axillary staging with palpation and ultrasonography, alone or in combination, yields results that are too unsatisfactory to be proposed as an optimal clinical standard.*

*Ultrasound-guided axillary lymph node cytology demonstrated a specificity (C4+C5) of 100%, definitely higher than palpation (93.3%), ultrasonography (86.5%), or combined palpation and ultrasonography (83.1%). The sensitivity of cytology was acceptable (58.6%), slightly higher than palpation (51.4%) and slightly lower than ultrasonography (64.3%). All in all, routine ultrasound-guided cytology of lymph nodes visualized at ultrasonography allowed for a specific diagnosis of malignancy in more than one half (59%) of pN+ cases and in approximately one quarter (26%) of all the study population. These results are similar to those obtained by Bonnema *et al.* [31], who conducted a study with a similar design. Compared to palpation, which is currently used to indicate SN, routine cytology allows for a reduction of false negatives (5/34 or 15%) and for the elimination of false positives (6/6 or 100%).*

*The criteria for using cytology in axillary staging vary in the different studies, with cytology being used in all cases visualized with ultrasonography [31], or only in the sonographically suspicious cases [34], or only in visualized nonpalpable lymph nodes [32], or only in suspicious nonpalpable lymph nodes [33]. Since these studies do not provide detailed information about the clinical and ultrasonographic findings, it is difficult to assess the independent diagnostic contribution of cytology, or the optimal protocol for its use. In our study, all cases with lymph nodes visualized at ultrasonography underwent cytologic examination: this allowed us to simulate four possible scenarios (A-D) and to compare them with current practice for posing an indication for axillary dissection (presence of suspicious lymph nodes at palpation) in alternative to SN. Had we followed this practice, 42 axillary dissections and 117 SNs would have been performed, and 6 and 34 of these, respectively, would have been inappropriate. Each of the four simulated scenarios would have spared some inappropriate surgical procedures: in par-*

lari inappropriate conseguenti a falso positivo alla palpazione, e dovrebbe quindi essere eseguita anche in caso di sospetto palpatorio, in quanto tale evidenza è troppo poco specifica per essere affidabile.

L'analisi dei costi ha dimostrato che essi non sono un problema rilevante per gli scenari alternativi alla pratica corrente, che impieghino l'ecografia ascellare e la citologia ecoguidata. Gli scenari A (ecografia di routine, citologia in tutti i casi con linfonodi visualizzati) e B (ecografia di routine, citologia in caso di linfonodo ecograficamente sospetto) hanno un costo inferiore della pratica corrente. Gli scenari C e D comportano un modesto costo (€ 348 o € 232 per ogni caso di procedura chirurgica inappropriata risparmiata). Ovviamente i costi possono variare notevolmente da un paese all'altro e dovrebbero essere ricalcolati per ogni diverso scenario nazionale: i dati presentati in questo studio sono validi solo per lo scenario italiano.

## Conclusioni

Lo studio conferma l'inadeguatezza della palpazione e della ecografia nella stadiazione preoperatoria dell'ascella nelle pazienti affette da carcinoma mammario. Conferma anche la specificità quasi assoluta e la discreta sensibilità dell'ecografia ecoguidata dei linfonodi ascellari. L'ecografia ascellare sistematica e l'agoaspirato ecoguidato dei linfonodi ascellari sono procedure semplici e veloci in mani esperte, consentono di evitare un considerevole numero di procedure chirurgiche (dissezioni ascellari e LS) inappropriate, e sono raccomandabili nella pratica corrente. Il protocollo con il migliore rapporto costo-beneficio sembra essere a) l'esecuzione routinaria dell'ecografia, indipendentemente dal risultato della palpazione, b) l'agoaspirato in caso di linfonodo ecograficamente sospetto e c) l'indicazione alla dissezione ascellare immediata nei soli casi con citologia sospetta.

## Bibliografia/References

- 1) Salvadori B, Greco M, Clemente C *et al*: Prognostic factors in operable breast cancer. *Tumori* 69:477-484,1983.
- 2) Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63:181-187,1989.
- 3) Fisher B, Redmond C, Fisher ER *et al*: Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 312: 674-681,1985.
- 4) Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL: Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 703-710,1989.
- 5) Siegel BM, Mayzel KA, Love SM: Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 125: 1144-1147,1990.
- 6) Recht A, Pierce SM, Abner A *et al*: Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 9: 988-996,1991.
- 7) Halverson KJ, Taylor ME, Perez CA

- et al*: Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26: 593-599,1993.
- 8) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. In: *Diseases of the Breast*. Lippincott, Philadelphia, 1996.
- 9) Giuliano AE, Dale PS, Turner RR *et al*: Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 222: 394-399,1995.
- 10) Veronesi U, Paganelli G, Viale G *et al*: Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 91: 368-373,1999.
- 11) UICC-TNM Classification of Malignant Tumours. Sobin LH, Wittekind Ch (eds). Wiley, New York,1997.
- 12) Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario. I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Scientific Press, Firenze: 155-159,2001.
- 13) Fisher B, Wolmark N, Bauer M *et al*: The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histological nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 152: 765-772,1981.

*ticular, cytology would have avoided the inappropriate axillary dissections resulting from false positive at palpation, and should therefore be performed also in cases of nodes suspicious at palpation, as this finding is not sufficiently specific to be reliable.*

*Cost analysis showed that costs are not an important problem for the alternative scenarios, whether using axillary ultrasonography and ultrasound-guided cytology. Scenarios A (routine cytology, cytology in all cases with visualized lymph nodes) and B (routine cytology, cytology in case of lymph node suspicious at ultrasonography) have a lower cost than the current practice. Scenarios C and D imply a modest cost (€ 348 or € 232 for each inappropriate surgical procedure avoided). The costs clearly vary considerably from one country to another and should be recalculated for each national context: the data presented in this study apply to Italy only.*

## Conclusions

*The study confirms the inadequacy of palpation and ultrasonography in preoperative staging of axillary nodes in patients with breast carcinoma. The study also confirms the near-absolute specificity and the adequate sensitivity of ultrasound-guided ultrasonography of axillary lymph nodes. Routine axillary ultrasonography and ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of axillary lymph nodes are simple and quick procedures when performed by experts, they allow a considerable number of inappropriate surgical procedures (axillary dissections and SNs) to be avoided, and are recommended in routine practice. The most cost-effective protocol appears to be a) routine ultrasonography, independent of findings at palpation, b) fine needle aspiration biopsy of lymph nodes suspicious at ultrasonography and c) indication to immediate axillary dissection in cases with suspicious cytology only.*

- 14) Bruneton JN, Caramella E, Hery M *et al*: Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with US. *Radiology* 158: 325-326,1986.
- 15) Danforth DN Jr, Findlay PA., McDonald HD *et al*: Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 4: 655-662,1986.
- 16) Sacre RA: Clinical evaluation of axillary lymph nodes compared to surgical and pathological findings. *Eur J Surg Oncol* 12: 169-173,1986.
- 17) Hartveit F, Skarstein A, Varhaug JE: Palpation of axillary nodes in breast cancer: what does the surgeon feel? *Breast Cancer Res Treat* 11: 71-75,1988.
- 18) Pamilo M, Soiva M, Lavast EM: Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *J Ultrasound Med* 8: 115-120,1989.
- 19) Tate JJ, Lewis V, Archer T *et al*: Ultrasound detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 15: 139-141,1989.
- 20) de Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV *et al*: Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 17: 240-244,1991.
- 21) Lin PP, Allison DC, Wainstock J *et al*: Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 11: 1536-1544,1993.
- 22) Noguchi M, Thomas M, Kitagawa H *et al*: Further analysis of predictive value of Helix pomatia lectin binding to primary breast cancer for axillary and internal mammary lymph node metastases. *Br J Cancer* 67: 1368-1371,1993.
- 23) Ahlgren J, Stai O, Westman G, Arnesson LG : Prediction of axillary lymph node metastases in a screened breast cancer population. *South East Sweden Cancer Group. Acta Oncol* 33: 603-608,1984.
- 24) van Lancker M, Goor C, Sacre R *et al*: Patterns of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 18: 267-272,1995.
- 25) Vaidya JS, Vyas JJ, Thakur MH *et al*: Role of ultrasonography to detect axillary node involvement in operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 22: 140-143,1996.
- 26) Yang WT, Ahuja A, Tang A *et al*: High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *J Ultrasound Med* 15: 241-246,1996.

- 27) Mustonen P, Farin P, Kosunen O: Ultrasonographic detection of metastatic axillary lymph nodes in breast cancer. *Ann Chir Gynaecol* 79: 15-18,1990.
- 28) Lam WWM, Yang WT, Chan YL *et al*: Detection of axillary lymph node metastases in breast carcinoma by technetium-99m sestamibi breast scintigraphy, ultrasound and conventional mammography. *Eur J Nucl Med* 23: 498-503,1996.
- 29) Verbanck J, Vandewiele I, De Winter H *et al*: Value of axillary ultrasonography and sonographically guided puncture of axillary nodes: a prospective study in 144 consecutive patients. *J Clin Ultrasound* 25: 53-56,1997.
- 30) Yang WT, Chang J, Metreweli C: Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology* 215: 568-573,2000.
- 31) Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B *et al*: Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg* 21: 270-274,1997.
- 32) de Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN *et al*: Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 86: 1459-1462,1999.
- 33) Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG *et al*: Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 95: 982-988,2002.
- 34) Sapino A, Cassoni P, Zanon E *et al*: Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management. *Br J Cancer* 88: 702-706,2003.
- 35) Perry NM, Broeders M, de Wolf C, Thornberg S: European guidelines for quality assurance in mammography screening. European Commission - Europe Against Cancer, Luxembourg, 2001.

*Dott. S. Ciatto  
Centro per lo Studio  
e la Prevenzione Oncologica  
Viale A. Volta, 171  
I-50131 Firenze FI  
Tel. 055/5012214  
Fax 055/5001623  
E-mail: s.ciatto@cspo.it*