

Результаты лечения РМЖ без подмышечной лимфодиссекции

Введение

Оперативные вмешательства в подмышечной области как часть лечебных мероприятий при раннем РМЖ значительно изменились за последние 20 лет. Десятилетиями аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) была стандартным решением для определения стадии процесса. АЛД ассоциирована с кратко- и долгосрочной болезненностью верхней конечности [Ashikaga T. et al., 2010; Beaulac S.M. et al., 2014; Lopez Penha T.R. et al., 2014; Mak S.S. et al., 2009; Paim C.R. et al., 2008; Schijven M.P. et al., 2003; Velanovich V. et al., 1999]. Исследование NSABP B-32 [Krag D.N. et al., 2010] оказалось информативным в отношении безопасности биопсии сигнальных лимфоузлов (БСЛУ) при РМЖ, демонстрируя, что общая выживаемость (OS), безрецидивная выживаемость (DFS) и региональный контроль были статистически эквивалентными между пациентами, которые имели негативные сигнальные лимфоузлы (БСЛУ), и пациентами, подвергнутыми АЛД. Недавнее исследование ACOSOG Z0011 [Giuliano A.E. et al., 2010, 2011] продемонстрировало, что у женщин с ранним РМЖ, подвергшихся органосохраняющим операциям с выявлением метастазов в 1–2 ЛУ, не увеличивался риск локальных или региональных рецидивов при выполнении одной БСЛУ в сравнении с АЛД [Giuliano, 2010, 2011]. Сегодня решения о системной адъювантной терапии основываются в меньшей мере на статусе подмышечных ЛУ, а скорее – на биологии опухоли. Исследование AMAROS [Donker M., 2014] продемонстрировало, что выбор системной адъювантной терапии не менялся в зависимости от того, переносили ли пациенты лучевую терапию на подмышечную зону или подвергались полной подмышечной лимфодиссекции для лечения метастатических сигнальных ЛУ [Donker et al., 2014].

Испытание SOUND (NCT02167490) [Sentinel node vs Observation after axillary UltrasouND] представляет

собой проспективное международное рандомизированное исследование, в котором пациенты любого возраста с опухолью до 2 см (сТ1) и негативными по УЗИ подмышечными ЛУ рандомизируются на выполнение БСЛУ+/-АЛД или без вмешательства в подмышечной зоне [Gentilini et al., 2012]. В настоящее время проводится набор в Европе, основной целью исследования является безметастатическая выживаемость (DDFS). До ноября 2015 г. были включены 950 пациентов, а полный набор ожидается в течение 2 лет [Gentilini et al., 2015].

Методы

Это одноцентровое исследование было одобрено Royal Marsden Hospital Audit Committee. Пациенты, перенесшие операции на молочной железе по поводу инвазивного РМЖ, но не перенесшие аксиллярные операции в период с 1 января 1995 г. до 1 ноября 2006 г., были определены из проспективных электронных записей. За этот период осмотры проводились каждые 6 мес. первые 2 года, затем каждый год в течение 3 лет. Маммография выполнялась ежегодно в течение 5 лет. УЗИ молочной железы и подмышечной области выполнялось по усмотрению хирурга, например, если опухоль была невидима на маммограмме. Все пациенты с ER+ получали гормональную терапию в течение 5 лет. Повторные осмотры оценивались по клинической документации и пересмотрам результатов гистологии и других методов исследования.

Аксиллярный рецидив (AP) был определен как ипсилатеральный, цитологически или гистологически верифицированный метастаз РМЖ в аксиллярные ЛУ при отсутствии рецидива или нового ипсилатерального РМЖ. Безрецидивная выживаемость была определена как продолжительность времени от операции до рецидива (включая ипсилатеральный рецидив), возникновения второго РМЖ (включая контралатеральный) или наступления

смерти, связанной с РМЖ. Безметастатическая выживаемость была определена как продолжительность времени от операции до возникновения отдаленных метастазов или смерти, связанной с РМЖ, а общая выживаемость – как время от операции до смерти от любой причины.

Результаты

У 194 из 199 пациентов были выполнены операции без подмышечной диссекции. Средний возраст пациентов – 67 лет (38–91 год). У всех пациентов перед операцией было проведено клиническое исследование (осмотр, пальпация) подмышечной зоны, у 84 (42,2%) также было выполнено УЗИ подмышечной зоны. У 2 пациенток была выполнена

тонкоигольная аспирационная биопсия подозрительных ЛУ, в обоих случаях метастазы не были найдены. Клинико-патоморфологические данные и сведения о лечении на всю когорту представлены в **таблице 1**.

181 пациент (91%) подвергся органосохранным операциям, 13 (6,5%) пациентам выполнена мастэктомия, 4 (2,5%) пациентам – локальная эксцизия с последующей мастэктомией. Шесть пациентов подверглись адъювантной химиотерапии, трое из них получали доксорубин и циклофосфамид, остальные – митоксантрон и метотрексат.

У 128 (64,3%) из 199 пациентов опухоли соответствовали критериям низкого риска. Из оставшихся 71 вмешательство на подмышечной области не

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики пациентов, не перенесших аксиллярные операции. Вся когорта показана рядом с критериями низкого риска и критериями соответствия испытаниям SOUND

Характеристики		Целая когорта, 199 опухолей (%)	Когорта «низкий риск», 128 опухолей (%)	Соотв. испытаниям SOUND, 135 опухолей (%)
Операция и лучевая терапия	Широкая локальная эксцизия	24 (15,1)	13 (10,2)	0
	Широкая локальная эксцизия и адъювантная лучевая терапия	159 (79,9)	105 (82)	135 (100)
	Мастэктомия	15 (7,5)	10 (7,8)	0
	Мастэктомия и АЛТ	1 (0,5)	0	0
Адъювантная химиотерапия	Да	6/194 пациентов (3,1)	2/126 (1,6)	4/135 (2,9)
Гистологический подтип	Инвазивная протоковая карцинома	148 (74,4)	94 (73,4)	99 (73,3)
	Инвазивная дольковая карцинома	20 (10)	13 (10,2)	15 (11,1)
	Смешанный	4 (2)	4 (3,1)	2 (1,5)
	Другой	27 (13,6)	17 (13,3)	19 (14,1)
Grade	1	70 (35,2)	70 (54,7)	53 (39,3)
	2	104 (52,3)	58 (45,3)	70 (51,9)
	3	25 (12,5)	0	12 (8,8)
Размер опухоли, мм	До 10	87 (43,7)	67 (52,3)	67 (49,7)
	10–15	53 (26,6)	43 (33,6)	41 (30,3)
	15–20	29 (14,6)	18 (14,1)	27 (20)
	Более 20	30 (15,1)	0	0 (0)
ER	+	189 (95)	128 (100)	132 (97,8)
	-	10 (5)	0	3 (2,2)
LVI	+	16 (8)	0	7 (5,2)
	-	183 (92)	128 (100)	128 (94,8)

проводилось у 29 из 34 пациентов преклонного возраста и с сопутствующей патологией, 33 отказались перед первичной операцией, 9 отказались от подмышечной лимфодиссекции как повторного вмешательства. Средний период наблюдения равнялся 10,4 года (0,2–19,4 года).

Региональные (подмышечные) рецидивы и выживаемость в группе низкого риска

У 126 пациентов, которые подходили по критериям «низкий риск», медиана наблюдения составила 10 лет. Было 2 случая подмышечных рецидивов (табл. 2), кумулятивная частота – 0,8% и 1,9% через 5 и 10 лет соответственно.

Безметастатическая выживаемость достигала 99,2% и 97% через 5 и 10 лет соответственно. Безрецидивная выживаемость равнялась 96,6% и 91,2%. Общая выживаемость составляла 90,3% и 75,5% через 5 и 10 лет соответственно.

Подмышечные рецидивы и выживаемость во всей когорте

При анализе всех пациентов было выявлено 6 подмышечных рецидивов с кумулятивной частотой в 2,2% в первые 5 лет и 3,8% через 10 лет. Медиана времени от операции до подмышечного рецидива – 29 мес. (13–69 мес.). Три регионарных рецидива были обнаружены при плановом клиническом исследовании (осмотре, пальпации), 2 выявили сами пациенты, 1 – на очередном УЗИ. У 3-го пациента выявлен неоперабельный конгломерат в подмышечной области, он перенес паллиативную лучевую терапию и умер через

13 мес. Четыре пациента подверглись подмышечной лимфодиссекции, у одного из них развились метастазы в легкие, 1 пациент умер от не связанной с РМЖ причины, остальные пациенты без рецидива заболевания – через 121 мес.

Безметастатическая выживаемость достигала 98,9% и 94% через 5 и 10 лет наблюдения соответственно. Всего наблюдалось 11 случаев возникновения отдаленных метастазов, 8 пациентов умерло. Безрецидивная выживаемость равнялась 91,7% и 84,1%, 95% и 70,7% через 5 и 10 лет наблюдения соответственно. Показатели общей выживаемости равнялись 90,6% через 5 лет наблюдений и 70,7% – через 10 лет.

Подмышечные рецидивы и выживаемость в соответствии с критериями SOUND

135 пациентов соответствовали критериям SOUND [Gentili et al., 2012]. У большинства пациентов УЗИ проведено не было в связи с тем, что на то время это не было обязательной практикой. В подгруппе, соответствующей критериям SOUND, было всего 3 подмышечных рецидива, через 5 и 10 лет частота рецидивов – 1,6% и 2,7% соответственно. Пятилетняя безметастатическая выживаемость достигала 100%, 10-летняя – 95,8%.

Обсуждение

Исследование показывает, что при среднем сроке наблюдения более 10 лет пациенты с ранним РМЖ, перенесшие лечение без хирургических вмешательств в подмышечной зоне, характеризовались

Таблица 2. Характеристика опухолей у пациентов с AP

№ случая	Менопауза	Операция	Гистология	Размер, мм	Grade	LVI	ER	Гормональная терапия	Адьювантная химиотерапия	Лучевая терапия	Время до AP	«Низкий риск»?
1	Пост	WLE	IDC	12	2	-	+	Тамоксифен до AP	Нет	Да	30	Да
2	Пост	WLE	ILC	5	2	-	+	2 года тамоксифен и 3 года анастрозол	Нет	Да	68	Да
3	Пост	WLE	IDC	8	3	-	+	Отменено через 14 мес. из-за тромбоза глубоких вен	Нет	Да	60	Нет
4	Пост	WLE	IDC	6,5	3	-	-	н/д	Нет	Да	14	Нет
5	Пост	WLE	IDC	28	1	-	-	н/д	Нет	Да	28	Нет
6	Пост	WLE	IDC	25	3	+	-	н/д	Отказано	Отказано	14	нет

Таблица 3. Локализация первого рецидива

Локализация рецидива	Количество пациентов
Ипсилатеральный РМЖ	13
Грудная стенка после мастэктомии	2
Ипсилатеральная подмышка	6
Контралатеральный РМЖ	4
Кости ± другие отдаленные локализации	4
Головной мозг	1
Брюшина	1

низкой частотой возникновения региональных рецидивов (табл. 3). Другие исследования сравнивали полный отказ от подмышечных вмешательств против подмышечной лимфодиссекции, но не рассматривали менее инвазивную биопсию сигнальных лимфоузлов. В развитых странах более не приходится делать выбор между АЛД и избеганием операции на подмышечной зоне. Однако с появлением данных для минимального подхода к подмышечной зоне важность этих исследований возрастает. Первые из этих данных получены в исследовании NSABP-04 [Fisher et al. 2002], демонстрирующем, что полная подмышечная лимфодиссекция значимо не влияет на общую выживаемость у женщин, перенесших радикальную мастэктомию, в сравнении с мастэктомией без АЛД. На основании этих данных у 40% пациентов, не подвергавшихся АЛД, ожидалось возникновение аксиллярного рецидива, но только у 18,6% они возникли после 25 лет наблюдения.

Исследование из International Breast Cancer Study Group 10-99 [Rudenstam et al., 2006] рандомизировало 473 женщины старше 60 лет, которые перенесли мастэктомию / органосохраняющую операцию с или без подмышечной лимфодиссекции и получали в течение 5 лет терапию тамоксифеном. Оказалось, что избегание АЛД не повлияло на безрецидивную выживаемость (67% с АЛД и 66% без АЛД) или на общую выживаемость (75% и 73%) после среднего периода наблюдения 6,6 года.

Похожее исследование RCT [Martelli et al., 2005] включало пациентов старше 65 лет с РМЖ T1N0 после органосохраняющих операций с или без АЛД и 5 лет терапии тамоксифеном. В группе без АЛД у 2 из 110 пациентов (1,8%) выявлен региональный

рецидив и не было значительного различия в общей выживаемости через 5 лет. Исследователи также наблюдали за пациентами, которые отказывались участвовать в испытаниях [Martelli, 2014]. При периоде наблюдения 15 лет у 4 из 110 испытуемых пациентов, которым не проводилась АЛД, развились аксиллярные рецидивы, и ни у кого из 38 не включенных в исследование пациентов, не подвергшихся АЛД, также не развились региональные рецидивы. Пятнадцатилетняя общая выживаемость значимых различий не показала. В испытуемой группе 15-летняя частота рецидивов среди избежавших АЛД равнялась 6% [Martelli, 2012].

Martelli et al. также ретроспективно оценили 671 пациента старше 70 лет, которые перенесли органосохраняющие операции с или без АЛД. Результаты были опубликованы на 75-й мес. наблюдения, не было найдено различий в смертности между этими двумя группами [Martelli, 2003]. После 15 лет наблюдения не было найдено различий в смертности, и 15-летняя частота регионарных рецидивов в группе без АЛД равнялась 5,8% и 3,7% для пациентов с pT1.

В исследовании O`Connel et al. (2016) рецидивы возникали относительно рано (медиана 29 мес.), в 4-х из 6 случаев контроль над заболеванием достигался отложенной АЛД. В изначальном исследовании Martelli (2003) медиана времени от операции до аксиллярного рецидива равнялась 32 мес., и из 27 пациентов с рецидивом 11 перенесли АЛД, и 14 подверглись лучевой терапии на подмышечную область. В испытании IBCSG 10-93 у 2 пациентов из группы после АЛД и у 6 из группы без АЛД развились аксиллярные рецидивы, все перенесли отсроченную АЛД. В исследовании Martelli et al. все 4 пациента из группы без АЛД с развившимися аксиллярными рецидивами через 15 лет наблюдения перенесли подмышечную лимфодиссекцию. Это показывает, что у большинства женщин при развитии подмышечных рецидивов ситуацию можно спасти хирургически (АЛД) или с помощью лучевой терапии на эту зону.

Недавно Agresti et al. (2014) провели одноцентровое рандомизированное испытание, чтобы определить безопасность избегания АЛД у пациентов с ранним РМЖ cT1N0. Пациенты перенесли органосохраняющие операции без АЛД, а

решения о назначении химиотерапии были основаны на иммуногистохимическом исследовании основной опухоли. Контрольная группа перенесла стандартную органосохраняющую операцию с АЛД, и адъювантная химиотерапия определялась на основании обычных клинико-патоморфологических критериев. Они обнаружили, что АЛД не давала преимуществ в отношении общей и безрецидивной выживаемости. Кроме того, они заключили, что решения о назначении адъювантной химиотерапии не были изменены на основании знания о состоянии ЛУ. Авторы заявили, что состояние ЛУ более не должно быть основным критерием при определении необходимости адъювантной химиотерапии, а лучше основываться на биологических особенностях основной опухоли [Greco, 2000; Goldhirsch, 2011; Piccart, 2007].

Испытание SOUND в настоящее время продолжает набор женщин любого возраста, перенесших органосохраняющие операции по поводу опухоли до 20 мм, у которых перед операцией не обнаружено поражение аксиллярных ЛУ, рандомизируя их на выполнение БСЛУ + / - АЛД или избежание подмышечной диссекции. Исследование задает вопрос, необходима ли вообще АЛД у этих женщин, учитывая то, что риск аксиллярных рецидивов у них ниже, чем ожидается у пациентов с негативной БСЛУ [Venonesi, 2007]. К тому же локальный контроль может быть достигнут без АЛД даже у пациентов с положительной БСЛУ, а степень поражения ЛУ не влияет на планирование адъювантной терапии [Straver, 2010]. Исследователи сообщили, что минимальная 5-летняя безметастатическая выживаемость в группе без вмешательства в аксиллярной зоне равнялась 94%.

Пятилетняя безметастатическая выживаемость, соответствующая критериям SOUND в работе O`Connell (2016), достигала 100%. Однако эта когорта включала небольшое число пременопаузальных женщин, не всем было проведено УЗИ аксиллярной области, и некоторые из них перенесли мастэктомию. Пока неясно, будет ли схож спектр пациентов, набранных в исследовании SOUND, с исследуемой когортой O`Connell (2016), включавшей преимущественно постменопаузальных ER+ пациентов с опухолями I и II степеней злокачественности.

Испытание ALMANAC [Mansel, 2006] сравнивало качество жизни у пациентов, перенесших БСЛУ, против АЛД. Через 12 мес. лимфостаз наблюдался у 5% после БСЛУ против 13% после АЛД, и не было различий в уровне тревоги. Исследование Husen et al. (2006) продемонстрировало, что у пациентов, перенесших АЛД после БСЛУ, отмечается усиление болезненности руки по сравнению с состоянием после одной АЛД.

Заключение

Исследование O`Connell et al. (2016) наряду с другими когортными и рандомизированными исследованиями демонстрирует, что аксиллярные рецидивы редки у отобранных пациентов, не перенесших операций на подмышечной зоне. На основании этих данных ожидается, что группа без аксиллярных операций в испытаниях SOUND не уступит стандартному лечению. Однако испытание SOUND все еще продолжается, поэтому необходимо дождаться его исхода.

Литература

1. Agresti R, Martelli G, Sandri M et al. Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer: a randomized clinical trial (INT09198). *Cancer*, 2014, 120: 885-893.
2. Ashikaga T, Krag DN, Land SR et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol*, 2010, 102: 111-118.
3. Beaulac SM, McNair LA, Scott TE et al. Lymphedema and quality of life in survivors of early-stage breast cancer. *Arch Surg*, 2002, 137: 1253-1257.
4. Connel R, Rusby J, Stamp G et al. Long term results of treatment of breast cancer without axillary surgery – predicting a sound approach? *ESSO*, 2016, 42: 942-948.
5. Della Rovere GQ, Bonomi R, Ashley S, Benson JR. Axillary staging in women with small invasive breast tumours. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32: 733-737.
6. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomized, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1303-1310.

- 7.** Fisher B, Jeong JH, Anderson S et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*, 2002, 347: 567-575.
- 8.** Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European institute of Oncology of Milan (SOUND: sentinel node vs observation after axillary UltraSound). *Breast*, 2012, 21: 678-681.
- 9.** Gentilini O, Veronesi U. Staging the axilla in early breast Cancer: will imaging replace surgery? *JAMA Oncol*, 2015, 1: 1031-1032.
- 10.** Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2011, 305: 569-575.
- 11.** Giuliano AE, McCall L, Beitsch P et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of surgeons Oncology Group 2011 randomized Trial. *Ann Surg*, 2010, 252: 426-432.
- 12.** Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtyper-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of early Breast Cancer. 2011 *Ann Oncol*, 2011, 22: 1736-1747.
- 13.** Greco M, Agresti R, Cascinelli N et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg*, 2000, 232: 1-7.
- 14.** Harden SP, Neal AJ, Al-Nasiri N et al. Predicting axillary lymph node metastases in patients with T1 infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Breast*, 2001, 10: 155-159.
- 15.** Husen M, Paaschburg B, Flyger HL. Two-step axillary operation increases risk of arm morbidity in breast cancer patients. *Breast*, 2006, 15: 620-628.
- 16.** Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 1958: 457-481.
- 17.** Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 927-933.
- 18.** Lopez Penha TR, van Bodegraven J, Winkens B et al. The quality of life in long-term breast cancer survivors with breast cancer related lymphedema. *Acta Chir Belg*, 2014, 114: 239-244.
- 19.** Mak SS, Mo KF, Suen JJ et al. Lymphedema and quality of life on Chinese women after treatment for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*, 2009, 13: 110-115.
- 20.** Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98: 599-609.
- 21.** Martelli G, Boracchi P, Ardoino I et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older T1N0 breast cancer patients: 15-year results of randomized controlled trial. *Ann Surg*, 2012, 256: 920-924.
- 22.** Martelli G, Boracchi P, De Palo M et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg*, 2005, 242: 1-6. Discussion 7-9.
- 23.** Martelli G, Boracchi P, Orenti A et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older T1N0 breast cancer patients: 15-year results of trial and out-trial patients. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40: 805-812.
- 24.** Martelli G, Miceli R, De Palo G et al. Is axillary lymph node dissection necessary in elderly patients with breast carcinoma who have a clinically uninvolved axilla? *Cancer*, 2003, 97: 1156-11.
- 25.** Martelli G, Miceli R, Daidone MG et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpable axillary nodes: results after 15 years of follow-up. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18: 125-133.
- 26.** Paim CR, de Paula Lima ED, Fu MR et al. Post Lymphadenectomy complications and quality of life among breast cancer patients in Brazil. *Cancer Nurs*, 2008, 31: 302-309. Quiz 310-301.
- 27.** Piccart-Gebhart MJ, Sotiriou C. Adjuvant Chemotherapy – yes or no? Prognostic markers in early breast cancer. *Ann Oncol*, 2007, 18(suppl.10): 2-7.
- 28.** Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF et al. Randomized Trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of international Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 337-344.

- 29.** Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29: 341-350.
- 30.** Straver ME, Meijnen P, van Teinhoven G et al. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncology*, 2010, 28:731-737.
- 31.** Velanovich V, Szymanski W. Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am J Surg*, 1999, 177: 184-187. Discussion 188.
- 32.** Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 1381-1388.