

## La biopsia del linfonodo sentinella nel carcinoma multicentrico della mammella. Nostra esperienza

### *The biopsy of the sentinel lymph node in multicentric breast carcinoma. Our experience*

Renato Palmeri\*, Salvatore Lazzara\*, Lorenzo Sofia\*, Enrico Calbo\*, Sergio Racchiusa\*\*, Letterio Calbo\*

\* Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Cattedra di Chirurgia Generale, Università degli Studi di Messina, Italia

\*\* Dipartimento di Scienze Radiologiche, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina, Italia

#### Riassunto

La biopsia del linfonodo sentinella, nei carcinomi multicentrici della mammella, era considerata una metodica inaffidabile. Gli Autori, rivedendo le vecchie teorie del drenaggio linfatico della mammella, dimostrano che il deflusso linfatico, seguendo il sistema duttale, converge nel plesso subareolare e da qui alla catena linfonodale ascellare. Nasce così il concetto di “LNS della mammella” e non “del tumore”. Queste premesse anatomiche rappresentano il razionale del loro studio che è quello di valutare la fattibilità e l’accuratezza della SLNB dopo iniezione subareolare di tracciante radioattivo e di colorante vitale, in pazienti affette da carcinoma multicentrico della mammella. Dal Novembre 2005 al Novembre 2008, 11 pazienti, con carcinoma multicentrico, furono sottoposte, all’identificazione del linfonodo sentinella, mediante iniezione subareolare di tracciante radioattivo, alla biopsia chirurgica e a linfoadenectomia ascellare totale. La tecnica, nonostante il numero limitato di casi, ha dimostrato un’al-

#### Summary

The biopsy of the sentinel lymph node (SLN) was considered an unreliable method in multicentric breast carcinomas. The Authors, revising old theories of the lymphatic drainage of the breast, demonstrate that the lymphatic outflow, following the ductal system, converges in the subareolar plexus and, from here, to the axillary lymphatic chain. Thus, the concept of “SLN of the breast” and not “SLN of the tumor” was born. These anatomical premises represent the rational of our study, that is to estimate the feasibility and the accuracy of the SLN biopsy after subareolar injection of radioactive tracer and vital dye in patients affected by multicentric carcinoma of the breast. From November 2005 to November 2008, 11 patients with multicentric carcinomas underwent the identification of sentinel lymph node by subareolar injection of radioactive tracer, surgical biopsy and total axillary lympho-adenectomy. This technique, although the limited number of cases, demonstrated a high

ta percentuale di identificazione del linfonodo sentinella ed una bassa percentuale di falsi negativi. In conclusione, dal loro studio emerge che, il linfonodo sentinella ascellare è rappresentativo dell'intera ghiandola mammaria, il cancro della mammella MC non dovrebbe essere considerato più una controindicazione assoluta, l'iniezione del tracciante per via subareolare potrebbe porsi come la migliore opzione tecnica. *Eur. J. Oncol.*, 14 (2), 103-108, 2009

**Parole chiave:** cancro mammario multicentrico, biopsia linfonodo sentinella

## Introduzione

La proposta di studiare il tumore della mammella con la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB), e quindi ridurre, ove indicato, l'effettuazione di principio dello svuotamento del cavo ascellare, con gli inconvenienti funzionali ed estetici che comporta, è stata accettata come procedura standard nella Consensus Conference di Philadelphia del 2001 (1).

La tecnica trovava indicazione: nelle pazienti con tumore in fase iniziale di evoluzione, nei quali l'incidenza di metastatizzazione era assai modesta (cT < 3 cm.); con N0 clinico; non multicentrici (MC), eventualmente multifocali (MF) se la somma dei foci era < 3 cm; non sottoposte a pregressa biopsia escissionale troppo ampia a livello mammario od ascellare; non sottoposte a radioterapia mammaria od ascellare; a chemioterapia primitiva (neoadiuvante). Generalmente si tendevano ad escludere le pazienti in gravidanza ed in allattamento (2).

Tuttavia, ultimamente, si è osservata una evoluzione delle sue indicazioni e delle modalità di esecuzione e rivisti alcuni limiti all'applicazione di questa metodica al fine di ampliare il potenziale beneficio nel caso di una dissezione ascellare non necessaria.

All'esordio dell'applicazione della SLNB, la presenza di una neoplasia multicentrica era considerata una controindicazione, sulla base della convinzione che lesioni in quadranti diversi della mammella potessero essere drenati verso linfonodi diversi nel cavo ascellare, rendendo dunque la metodica inaffidabile (3).

degree of identification of SLN and a low incidence of false-negative cases. In conclusion, from our study it emerges that the axillary sentinel lymph node is representative of the entire mammary gland, the multicentric breast cancer would not any more be considered an absolute contraindication, and the subareolar injection of tracing could be the best technical option. *Eur. J. Oncol.*, 14 (2), 103-108, 2009

**Key words:** multicentric breast cancer, sentinel lymph node biopsy

Di conseguenza sia i cancri MF sia quelli MC vennero considerati controindicazioni relative (MF) o assolute (MC) alla SLNB riguardo alla possibilità di individuare il "vero" linfonodo sentinella. Inoltre, i primi risultati sulla tecnica della SLNB suggerivano la possibile incidenza di una piccola percentuale di falsi negativi nei cancri MF ed in quelli MC (4).

Il ruolo della SLNB nel cancro della mammella multifocale o multicentrico rappresenta dunque uno dei più comuni argomenti di dibattito.

Sebbene i termini MF o MC siano spesso utilizzati per definire la stessa condizione, la multicentricità dovrebbe indicare tumori multipli sincroni che originano in differenti siti della mammella, e la multifocalità un cancro con multipli foci dello stesso tumore.

Nel recente passato, sono stati proposti parecchi criteri clinici ed anatomici per caratterizzare i cancri MF o MC, quali la distanza tra i cancri, i foci (più grandi di 2, 3 o 5 cm nel cancro MF), la presenza di tessuto istologicamente normale tra i noduli (MC), la localizzazione nello stesso (MF) o in differenti (MC) quadranti della mammella (5, 6).

La migliore conoscenza della dinamica del drenaggio linfatico della mammella, per prima studiata da Sappey, ha portato a riconsiderare le vecchie teorie del drenaggio linfatico (7).

L'Autore ha dimostrato che il deflusso linfatico della mammella segue il sistema duttale e converge nel plesso subareolare e da qui alla catena linfonodale ascellare.

Gray ha dimostrato che dalla primitiva linea ectodermica del latte, il sistema linfatico della ghiando-

la, che successivamente raggiunge il complesso areola, si sviluppa insieme al sistema duttale, terminando in un plesso linfatico subareolare che, conservando le connessioni con la rete dei linfatici intramammary superficiali e profondi, convoglia nei linfonodi regionali (8).

Nasce così il concetto di “LNS della mammella” e non “del tumore”.

Queste premesse anatomiche rappresentano il razionale per l'iniezione del tracciante nel plesso subareolare, per il mappaggio linfatico ascellare e della SLNB.

In pratica, se l'intera ghiandola mammary drena la linfa come una singola unità, ne consegue che i tumori, anche se localizzati in differenti quadranti, drenano nello stesso linfonodo sentinella e pertanto la SLNB, attraverso una iniezione SA del tracciante, potrebbe essere attuabile anche nei tumori multicentrici posti in quadranti diversi della mammella o comunque ad alcuni centimetri l'uno dall'altro; fino a pochi anni fa, tale situazione era considerata una controindicazione alla biopsia del linfonodo sentinella (9, 10).

L'obiettivo del nostro studio è quello di valutare la fattibilità e l'accuratezza della biopsia del linfonodo sentinella dopo iniezione subareolare di un tracciante radioattivo e di colorante vitale, in pazienti affette da carcinoma infiltrante multicentrico della mammella.

## Materiali e metodi

Dal Novembre 2005 al Novembre 2008, presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'AOU Policlinico G. Martino di Messina, 11 pazienti, affette da carcinoma mammary multicentrico, con linfonodi ascellari clinicamente ed ecograficamente negativi, sono state sottoposte all'identificazione del linfonodo sentinella, e successivamente alla biopsia chirurgica, seguita da linfadenectomia ascellare totale.

Tutte le pazienti presentavano almeno due differenti neoplasie localizzate in due differenti quadranti o localizzate nello stesso quadrante ad una distanza non inferiore a 4 cm.

Nessuna delle pazienti era stata sottoposta a pregressa radioterapia ascellare o mammary o a chemioterapia primaria.

L'età media delle pazienti era di 58 anni (range 31-84).

La dimensione media del tumore primitivo, considerando l'istotipo infiltrante, risultava di 13,3 mm di diametro con range da 4 a 30 e mediana di 12 mm.

In tutte le pazienti la diagnosi di carcinoma infiltrante della mammella è stata formulata mediante esame istologico della biopsia percutanea (Core biopsy) delle lesioni mammary multiple.

La Core biopsy è stata effettuata in 4 pazienti sotto guida stereotassica ed in 7 pazienti sotto guida ecografica.

Nelle 11 pazienti, in 8 casi il tumore multicentrico era localizzato in un solo quadrante, in 2 casi era localizzato in due quadranti, in 1 caso comprendeva tre quadranti.

In 9 pazienti il numero delle lesioni tumorali presenti nella mammella erano due; in 2 le lesioni evidenziate erano > a 3.

Istologicamente, in 7 casi venne posta diagnosi di carcinoma duttale, in 3 casi di lobulare ed in 1 caso venne riscontrata la contemporanea presenza dei due tipi istologici.

Nella paziente in cui il tumore era localizzato in tre quadranti e nelle 2 pazienti in cui era localizzato in due quadranti venne eseguita una mastectomia totale, nelle rimanenti 8 pazienti è stata realizzata una terapia chirurgica conservativa con l'esecuzione di una quadrantectomia.

Il giorno precedente l'intervento chirurgico di asportazione del LNS, tutte le pazienti sono state sottoposte a iniezione, sub-periareolare, di tracciante radioattivo (microparticelle di albumina umana colloidale – Nanocoll – marcata con Tc 99 m) e successivamente a linfo-scintigrafia.

La dose somministrata è stata di 20-50 MBq in 0,2-0,3 cc di volume.

L'identificazione del linfonodo sentinella è avvenuta mediante acquisizione, mediante gamma-camera, di immagini scintigrafiche a 15, 30 e 180 minuti dalla somministrazione del radiofarmaco.

È stato così identificato il numero di linfonodi captanti e l'ordine di captazione in caso di linfonodi sentinella multipli.

La proiezione cutanea del linfonodo sentinella, localizzato con penna al cobalto, è stata contrassegnata con inchiostro indelebile.

Alla linfoscintigrafia, in 10 casi, è stato visualizzato un solo linfonodo, in un caso si è riscontrata la presenza di due linfonodi.

Circa 10-20 minuti prima dell'intervento chirurgico sono stati iniettati 2-3 cc di colorante vitale (Patent Blue V) in sede sub-periareolare.

Secondo la tecnica descritta da Kern (11), indipendentemente dalla sede del tumore, l'iniezione del colorante è stata effettuata sul margine supero-esterno dell'areola e diretta medialmente verso il capezzolo, in particolare alle ore 10 per la mammella destra ed alle ore 2 per la sinistra, considerando l'areola al pari del quadrante di un orologio.

La repentina colorazione bluastra dell'areola confermava l'esatta iniezione del tracciante nel plesso linfatico sub-periareolare.

Per l'esatta individuazione intraoperatoria del linfonodo sentinella, è stata utilizzata una sonda rilevatrice (Neoprobe 2000) posizionata in prossimità del reperi cutaneo e nel punto di maggiore emissione a livello ascellare. Verificata la presenza di radioattività, è stata praticata una incisione di circa 2 cm.

Sulla guida del segnale acustico della sonda e del riscontro visivo del colorante vitale, nell'adipe ascellare, è stato identificato, isolato ed asportato il linfonodo sentinella.

Asportato il linfonodo sentinella, è stata verificata, con l'introduzione della sonda nel letto chirurgico, l'eventuale presenza di attività residua.

Il linfonodo o i linfonodi con radioattività maggiore del 10% rispetto al più caldo, i linfonodi colorati e qualunque linfonodo sospetto per dimensione o consistenza identificato alla palpazione dell'ascella sono stati asportati e contrassegnati come un'unica entità denominata "linfonodo sentinella".

In accordo con la letteratura, abbiamo riservato l'esame estemporaneo al massimo ai primi 3 linfonodi asportati e nei casi in cui ne sono stati rimossi altri, questi ultimi sono stati esaminati con metodiche standard all'esame definitivo.

L'intervento chirurgico si è concluso con l'asportazione della neoplasia mammaria mediante quadrantectomia o mastectomia e la completa rimozione dei linfonodi ascellari di I, II e III livello, al fine di verificare l'affidabilità, la percentuale di falsi negativi e la sensibilità della tecnica.

Lo studio anatomopatologico del LNS è stato condotto secondo il protocollo proposto dallo European

Working Group on Breast Screening Pathology del 2004 (12).

Per l'esame istologico estemporaneo al criostato, i linfonodi con diametro minore o uguale a 0,5 cm sono stati divisi in 2 metà lungo l'asse maggiore dalla capsula all'ilo, mentre da quelli con dimensioni maggiori sono state ottenute sezioni ogni 2-3 mm.

Per ogni campione ottenuto sono state esaminate 2 sezioni eseguite con il criostato a intervalli di 40  $\mu$ .

Per la valutazione definitiva, dall'inclusione in paraffina si sono ottenute 2 sezioni consecutive di spessore di 5  $\mu$ , eseguite a 3 livelli a 40  $\mu$  di distanza una dall'altra; una delle due sezioni ottenute a ogni livello è stata colorata con ematossilina-eosina.

Per la ricerca di micrometastasi e di cellule tumorali isolate, alcune sezioni, ad intervalli regolari, sono state sottoposte all'analisi immunoistochimica con anticorpi anticitocheratina AE1 / AE3, per la ricerca di un "cocktail" di citocheratine a basso e alto peso molecolare.

I linfonodi provenienti dalla linfadenectomia ascellare sono stati esaminati con metodica standard.

## Risultati

La linfoscintigrafia preoperatoria, mediante iniezione sub-periareolare del tracciante radioattivo, ha identificato il linfonodo sentinella nel 100% dei casi; il colorante vitale ha evidenziato il linfonodo sentinella in 10 casi.

La sonda ha permesso, intraoperatoriamente, l'identificazione del linfonodo sentinella in tutte le 11 pazienti arruolate nel nostro studio.

La sensibilità della biopsia del linfonodo sentinella è stata pari al 100%, con nessun falso negativo.

Il linfonodo sentinella ha predetto esattamente lo *status* ascellare nel 100% dei casi.

Il numero medio per pazienti di linfonodi identificati come linfonodo sentinella è stato di 2,7.

Il numero medio di linfonodi asportati per paziente con la linfadenectomia ascellare di I, II e III livello è stato di 18 (range 8-29).

Delle 7 pazienti che presentavano metastasi linfonodali, 4 avevano il coinvolgimento metastatico del solo linfonodo sentinella, mentre 3 presentavano metastasi al linfonodo sentinella e ai restanti linfonodi ascellari. Nelle rimanenti 4 pazienti in cui il linfono-

do sentinella era negativo, anche i linfonodi di I, II e III livello erano esenti da metastasi.

## Discussione

Nel corso degli ultimi anni, la tecnica della biopsia del linfonodo sentinella ha sostituito la dissezione ascellare di principio nella stadiazione linfonodale del cancro della mammella (13).

L'eccellente accuratezza della tecnica, con la bassa percentuale di falsi negativi, si è ben consolidata in presenza di piccole neoplasie, unifocali con linfonodi clinicamente negativi, in assenza di controindicazioni quali la precedente chirurgia della mammella o del cavo ascellare, la chemioterapia neoadiuvante, l'irradiazione della parete toracica.

Oggi, la biopsia del linfonodo sentinella costituisce il metodo, altamente accurato e minimamente invasivo, di stadiazione ascellare, che permette a quasi il 65-70% delle pazienti di evitare la dissezione linfonodale di principio con la relativa morbilità (14).

In molte linee guida internazionali, le pazienti con carcinoma della mammella MF e MC vengono escluse dalla biopsia del linfonodo sentinella, per il timore di un possibile pattern multiplo di disseminazione linfatica da diversi noduli neoplastici della mammella.

La continua ricerca del metodo migliore di mappatura del linfonodo sentinella, ha stimolato ulteriori sviluppi nel campo dell'anatomia funzionale dei linfatici (15).

Storicamente, sotto il complesso capezzolo-areola un ricco network linfatico (il plesso di Sappey) sembra ricevere la linfa dall'intera mammella che drena all'ascella; al contrario, secondo gli studi di altri autori, i linfatici intraghiandolari sono direttamente connessi all'ascella (16).

Sebbene rimangano le controversie circa il decorso del flusso tra il parenchima mammario e l'ascella, la teoria che considera la mammella come una singola unità linfatica, almeno per quel che concerne il linfonodo sentinella ascellare, è adesso largamente accettata.

Più recentemente, si è scoperta una concordanza tra l'iniezione peritumorale e quella sub-periareolare. Infatti, considerata la medesima localizzazione tumo-

rale intramammaria, servendosi di due differenti marcatori (radioisotopico e colorante blu), in oltre il 90% dei casi la tecnica dell'iniezione periareolare accerta lo stesso linfonodo sentinella che viene identificato con l'iniezione peritumorale (17, 18); per di più, l'impiego delle tecniche di iniezione areolare, rispetto a quella classica peritumorale, fornisce risultati migliori in termini di percentuale di identificazione del linfonodo sentinella e risultati eguali, se non perfino superiori, in termini di accuratezza (19, 20).

Lo studio linfo-scintigrafico di Kern et al (21) supporta, relativamente alla definizione anatomica, la teoria cosiddetta "whole breast" di drenaggio linfatico, dimostrando un unico percorso principale della linfa, il così detto "canale linfatico sentinella" che drena dal ricco plesso areolare al linfonodo sentinella.

Se il drenaggio linfatico profondo conduce allo stesso linfonodo sentinella di quello della cute sovrastante, ed il percorso comune di questo plesso superficiale è rappresentato da un canale linfatico sentinella che collega l'areola all'ascella, il linfonodo sentinella dovrebbe essere considerato rappresentativo di tutta la mammella, da cui ne deriva l'accuratezza della tecnica in caso di cancro mammario MF e MC.

Numerosi trials multicentrici (22) riportano una elevata accuratezza ed una bassa percentuale di falsi negativi (<10%) della biopsia del linfonodo sentinella nel cancro della mammella MF e MC.

Tousimis *et al.* (23) hanno riferito una percentuale di falsi negativi dell'8% che si riduce allo 0% una volta esclusi i tumori T3 e la linfoadenopatia ascellare palpabile intraoperatoriamente.

Più recentemente, un grande trial prospettico multi-istituzionale dell'Austrian Sentinel Node Study Group è stato riportato da Knauer (24).

In questo studio, in 150 casi di cancro MC, 125 dei quali sottoposti a dissezione ascellare, la percentuale di falsi negativi è stata del 4,1%.

Le serie mono-istituzionali prospettiche, pubblicate in letteratura, sebbene realizzate su una popolazione di pochi pazienti, forniscono tutte risultati eccellenti, sovrapponibili a quelli riportati nel nostro studio.

Nella nostra esperienza la tecnica di iniezione subareolare si è dimostrata fattibile in tutti i casi di tumore MC; non si sono rilevati insuccessi, sia per l'a-

anatomia linfoscintigrafica, sia per il numero medio di linfonodi sentinella identificati.

Riteniamo infine che l'iniezione subareolare ha il vantaggio di essere indipendente dalla localizzazione dei noduli, facilitando così la procedura in presenza di lesioni non palpabili.

## Conclusioni

Dal nostro studio, nonostante il numero limitato di casi, emerge che il linfonodo sentinella ascellare è rappresentativo dell'intera ghiandola mammaria; il cancro della mammella MF o MC non dovrebbe essere considerato più una controindicazione alla tecnica della biopsia del linfonodo sentinella; l'iniezione del radioisotopo per via subareolare potrebbe porsi come la migliore opzione tecnica nel caso di tumori MF o MC.

## Bibliografia

1. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceeding of the Consensus Conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J* 2002; 8: 124-38.
2. Lyman GH, Giuliano AE, Somarfield MR, *et al.* American Society of Clinical Oncology: Guideline Recommendations for sentinel lymph node biopsy in early – stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-20.
3. Kuerer HM, Newmon LA. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer: developments and resolving controversies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1698-705.
4. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, *et al.* Sentinel node biopsy to ovoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph node. *Lancet* 1977; 349: 1864-7.
5. Lagios HD. Multicentricity of breast carcinoma demonstrated by routine correlated serial subgross and radiographic examination. *Cancer* 1977; 40: 1726-34.
6. Vlastos G, Rubio IT, Mirza NQ, *et al.* Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1-2, N0-1, M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 581-7.
7. Sappey MPC. *Traité d'anatomie descriptive*. 2<sup>nd</sup> ed. Paris, 1888
8. Gray J. The relation of the lymphatic vessels to the spread of cancer. *Br J Cancer* 1939; 26: 462-95.
9. Zavagno G, Rubello D, Franchini Z, *et al.* Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: a single lymphatic pathway drains the entire mammary gland. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (5): 479-84.
10. Jin Kim H, Heerd AS, Cody HS, *et al.* Sentinel Lymph node drainage in multicentric breast cancer. *Breast J* 2002; 8: 356-61.
11. Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of bleu dye. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 539-45.
12. Cserin G, Amendoeira I, Apostolikas N, *et al.* Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Result of a questionnaire – based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004; 57: 695-701.
13. Goldhirsch A, Glick HJ, Gelber RD, *et al.* International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83.
14. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, *et al.* Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4312-21.
15. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, *et al.* Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 339-409.
16. Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg* 1959; 46: 574-82.
17. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, *et al.* Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999; 229: 860-4.
18. Bauer TW, Spitz FR, Callans LS, *et al.* Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 169-76.
19. Chagpar A, Martin RC 3rd, Chao C, *et al.* Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139: 614-8.
20. Tuttle TM. Sentinel lymph node biopsy. Preferred method of axillary staging of breast cancer. *Minerva Ginecol* 2005; 57: 239-303.
21. Kern KA. Lymphoscintigraphic anatomy of sentinel lymphatic channels after subareolar injection of technetium 99m sulfurcolloid. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 601-8.
22. Fernandez K, Swanson M, Verbanac K, *et al.* Is sentinel lymphadenectomy accurate in multifocal and multicentric breast cancer (abstract). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 516-7.
23. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, *et al.* The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancer. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 529-35.
24. Knauer M, Konstantiniuk P, Riegler-Keil M, *et al.* Multicentric breast cancer as a new indication for sentinel node biopsy - a multiinstitutional validation study. Abstract book of 5th European Breast Cancer Conference. *Eur J Cancer* 2006; 4: 78.