

L'iniezione subareolare per la biopsia del linfonodo sentinella nei tumori multipli della mammella

G. D'EREDITÀ, V.L. TROILO, C. GIARDINA¹, G. INGRAVALLO¹, G. RUBINI², V. LATTANZIO³, T. BERARDI

RIASSUNTO: L'iniezione subareolare per la biopsia del linfonodo sentinella nei tumori multipli della mammella.

G. D'EREDITÀ, V. L. TROILO, C. GIARDINA, G. INGRAVALLO, G. RUBINI, V. LATTANZIO, T. BERARDI

In questo studio abbiamo eseguito una iniezione in sede subdermica di ^{99m}Tc legato ad albumina ed una iniezione subareolare (SA) di colorante per eseguire il mappaggio linfatico ascellare e la biopsia del linfonodo sentinella (BLS) in pazienti con tumori multifocali e multicentrici della mammella al fine di valutare l'affidabilità e l'accuratezza di questa tecnica; abbiamo inoltre confrontato i risultati con un gruppo di pazienti con tumore unifocale della mammella.

Da gennaio 1999 a marzo 2006 sono stati realizzati in 250 pazienti il mappaggio linfatico ascellare e la BLS seguiti da linfadenectomia ascellare completa. Una analisi retrospettiva ha dimostrato che 32 (12.8%) di queste pazienti avevano tumori mammari multipli, evidenziati all'esame istopatologico finale, 218 (87.2%) avevano un tumore unifocale.

Nell'analisi statistica la dimensione del tumore mostra una differenza significativa fra i due gruppi ($p=0.1$) con lesioni di più grandi dimensioni nei tumori multipli. Fra questi, l'istotipo più frequente è stato il lobulare infiltrante associato o meno al lobulare in situ ($p=0.01$). L'interessamento metastatico linfonodale è stato significativamente più elevato nei tumori multipli rispetto a quelli unifocali ($p=0.01$). La percentuale di falsi negativi (FN) è stata del 5.8% nei tumori multipli e del 9.6% nelle forme unifocali. L'accuratezza della metodica è stata del 96.8% nei tumori multipli e del 97.6% nei tumori unifocali. La sensibilità è stata del 94.4% e del 91.2%, rispettivamente nei tumori multipli e unifocali.

In questo studio forniamo una ulteriore evidenza che il mappaggio linfatico ascellare può essere eseguito anche nelle pazienti con tumori multipli. L'iniezione subareolare del colorante dimostra una alta percentuale di identificazione del linfonodo sentinella ed una bassa percentuale di FN per cui questa tecnica può essere consigliata per la BLS nelle pazienti con tumori multipli della mammella.

KEY WORDS: Biopsia del linfonodo sentinella - Mappaggio linfatico - Sentinel lymph node biopsy - Lymphatic mapping - Subareolar injection - Multiple breast cancer.

SUMMARY: Subareolar injection for sentinel lymph node biopsy in multiple breast cancer.

G. D'EREDITÀ, V. L. TROILO, C. GIARDINA, G. INGRAVALLO, G. RUBINI, V. LATTANZIO, T. BERARDI

In this study we performed subdermal injection of ^{99m}Tc-labeled albumin combined with subareolar (SA) injection of blue dye to axillary lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy (SLNB) in patients with multifocal and multicentric breast cancer (MC) to evaluate the feasibility and accuracy of this technique. We compared the results with a group of patients with unifocal breast cancer.

From January 1999 to March 2006 axillary lymph node mapping and SLNB was performed on 250 patients followed by a complete axillary lymph node dissection. Retrospective analysis showed that 32 (12.8%) of these patients have MC on final histopathologic examination and 218 (87.2%) have unifocal cancer.

In statistical analysis tumor size shows a significant difference ($p=0.1$) with largest lesions in MC. In MC often histological type is invasive lobular with or without in situ cancer ($p=0.001$). Metastatic lymph node involvement was significantly higher in the MC group compared to unifocal cancer group ($p=0.01$). False negative (FN) rate was 5.8% in MC and 9.6% in unifocal cancers. The overall accuracy of lymphatic mapping was 96.8% in MC and 97.6% in unifocal cancers. Sensitivity was 94.4% in MC and 91.2% in unifocal cancers.

In this study we provide further evidence that lymphatic mapping may be reliable even in patients with MC. SA injection technique demonstrates a high sentinel lymph node identification rate and low FN rates; therefore this technique should be recommended to SLNB in patients with MC of the breast.

Premessa

La biopsia del linfonodo sentinella (BLS) per il cancro della mammella è stata accettata come procedura standard nella *Consensus Conference* di Philadelphia del 2001 (1) per la sua alta sensibilità ed accuratezza nell'informazione sullo stato dei linfonodi

Università degli Studi di Bari
Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche
(Direttore: Prof. T. Berardi)

¹ Dipartimento di Anatomia Patologica

² DIMIMP (Dipartimento di Medicina Interna e Pubblica)
Servizio di Medicina Nucleare

³ SARIS - Servizio Autonomo di Radiologia
ad Indirizzo Senologico, Policlinico di Bari

© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

ascellari, evitando quindi, in caso di negatività istologica, numerose linfectomie ascellari che avrebbero lo scopo informativo e non terapeutico.

Nonostante la larga diffusione clinica della BLS, persistono numerose problematiche di ordine tecnico. Fra queste la sede ottimale di iniezione del tracciante, sia esso il colorante vitale o l'isotopo radioattivo. Il colorante o l'isotopo radioattivo sono stati iniettati in sede peritumorale o intraparenchimale (2-7), subdermica o intradermica (8, 9).

In un nostro precedente studio (10), utilizzando l'iniezione del colorante vitale nel plesso subareolare (SA), abbiamo ottenuto un'altra percentuale di identificazione del linfonodo sentinella ed assenza di falsi negativi (FN) con una rapida curva di apprendimento. In uno studio più recente (11) abbiamo associato alla iniezione subdermica di tracciante radioattivo l'iniezione SA di colorante, ottenendo una ulteriore dimostrazione della validità della iniezione SA in termini di percentuale di identificazione del LS, percentuale di FN, sensibilità ed accuratezza della tecnica. Tutte le pazienti sono state sottoposte a linfectomia ascellare completa.

La BLS è una tecnica ormai ben validata per i carcinomi mammari unifocali mentre la presenza di canceri multifocali o multicentrici è sempre stata considerata una controindicazione a tale procedura.

Il drenaggio linfatico della mammella era in passato ben poco conosciuto ed è stato per primo studiato e descritto da Sappey (12). L'Autore ha dimostrato che i linfatici della mammella seguono il sistema duttale e convergono nel plesso subareolare. Da questo alcuni grossi collettori linfatici drenano la linfa nei linfonodi ascellari. Gray (13) ha dimostrato che dalla primitiva ectodermica linea del latte, che successivamente raggiunge il plesso areolare, il sistema linfatico della ghiandola si sviluppa insieme al sistema duttale terminando in un plesso linfatico subareolare che conserva le connessioni con la rete dei linfatici intramammari superficiali e profondi, terminando quindi nei linfonodi regionali. Queste premesse anatomiche ed embriologiche sono il razionale per l'iniezione del tracciante del plesso subareolare per il mappaggio linfatico ascellare e la BLS. In pratica, se l'intera ghiandola mammaria 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 BLS, attraverso una iniezione SA del tracciante, potrebbe essere attuabile anche nei tumori multicentrici.

Questo studio si propone di valutare l'accuratezza e la sensibilità della BLS nei tumori multifocali e multicentrici della mammella mediante iniezione SA di colorante associata ad iniezione subdermica di radioisotopo.

Pazienti e metodi

Da gennaio 1999 a marzo 2006, 460 pazienti con cancro mammario sono state trattate presso la Sezione di Chirurgia Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche dell'Università di Bari. Il mappaggio linfatico ascellare e la BLS è stata eseguita in 250 pazienti seguita da linfectomia ascellare completa.

Una analisi retrospettiva ha dimostrato che 32 (12.8%) di queste pazienti avevano un cancro multicentrico dimostrato solo all'esame istopatologico definitivo. Queste pazienti erano state inizialmente incluse nello studio della BLS perché l'esame clinico e le indagini strumentali (mammografia ed ecografia) avevano dimostrato unifocalità neoplastica. Un cancro unifocale era presente in 218 pazienti (87.2%), confermato all'esame istopatologico finale. I pazienti inseriti nello studio avevano una diagnosi citologica o istologica di carcinoma mammario. Criteri di esclusione dallo studio sono stati: evidenza clinica o strumentale di tumori multipli, presenza di linfonodi ascellari palpabili, istologia di carcinoma *in situ*, precedente radioterapia sulla mammella o chirurgia sull'ascella, stato di gravidanza. Un consenso informato sulla procedura era richiesto a tutte le pazienti.

Abbiamo definito multipli i carcinomi che si presentavano come almeno due lesioni in differenti quadranti o localizzate nello stesso quadrante ma distanti almeno 5 cm, con conferma all'esame istopatologico definitivo.

La BLS nella fase iniziale del nostro studio è stata eseguita mediante l'infoscintigrafia con ^{99m}Tc legato ad albumina iniettata in sede peritumorale, associato ad una iniezione subdermica di colorante vitale in corrispondenza della proiezione cutanea della lesione. Da gennaio 2002 abbiamo eseguito una iniezione in sede SA di colorante vitale associata alla iniezione subdermica del radioisotopo. Tutte le pazienti con tumori multipli, considerate in questo studio, sono state sottoposte a BLS utilizzando quest'ultima metodica.

Le pazienti sottoposte a BLS hanno ricevuto una linfectomia ascellare completa al fine di verificare l'affidabilità, la percentuale di falsi negativi e la sensibilità della tecnica.

Tecnica del mappaggio ascellare e della biopsia del LS

Il giorno precedente l'intervento è stata utilizzata una dose di 8-12 MBq di ^{99m}Tc legato a particelle colloidali (80-200 nm) di albumina umana in 0.4 ml di soluzione salina, suddivisa in quattro iniezioni subdermiche praticate nella cute sovrastante la lesione. Nelle pazienti con lesioni non palpabili l'iniezione è stata eseguita con guida ecografica. Dopo 15-30 minuti e dopo 3 ore dall'iniezione sono state acquisite scansioni scintigrafiche planari della mammella e della regione ascellare. Al termine della scansione è stata marcata la cute sovrastante il primo linfonodo o i primi linfonodi, definiti linfonodo/i sentinella (LS), che avevano captato il tracciante. Una sonda rilevatrice di raggi gamma (Neoprobe, Dublin, OH, USA) è stata applicata sulla cute corrispondente alla proiezione del LS per confermare l'esatta sede del segnale la cui intensità poteva essere valutata mediante lettura digitale e segnale acustico.

Circa 10-20 minuti prima dell'intervento una singola dose di 3-4 ml di blu di metilene veniva iniettata in sede subareolare. Secondo la tecnica descritta da Kern (14), indipendentemente dalla sede del tumore, l'iniezione del colorante veniva 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.

Mediante una piccola incisione ascellare o attraverso la stessa

sede dell'intervento, per le lesioni situate nel quadrante superiore, si individuano, con dissezione smussa, le vie linfatiche colorate in blu e seguendole si identifica il linfonodo impregnato di colorante. La sonda guida la dissezione fino al linfonodo con la più elevata radioattività (caldo) e colorato. Tutte le linfoghiandole ascellari con conteggio della radioattività $\geq 10\%$ di quella basale vengono rimosse ed inviate al patologo come linfonodi sentinella. Il cavo ascellare viene quindi riesaminato per assicurarsi che tutti i linfonodi caldi siano stati rimossi. Una completa linfoadenectomia ascellare veniva quindi eseguita in tutte le pazienti.

Esame patologico

Tutti i linfonodi sentinella isolati sono stati sezionati lungo l'asse maggiore, fissati in formalina e inclusi in paraffina secondo le normali procedure. Da ogni blocchetto di tessuto linfonodale incluso in paraffina sono state ricavate sezioni seriate (spessore di 5 μm) al microtomo sino all'esaurimento del materiale, e successivamente colorate con ematossilina-eosina.

Alcune sezioni, ad intervalli regolari, sono state riservate di routine all'analisi immunocitochimica per la ricerca di un "cocktail" di citocheratine di basso e alto peso molecolare (in particolare, utilizzando i seguenti anticorpi: AE1/AE3 Dako, diluizione 1:50; CAM 5.2 Becton-Dickinson, 1:50; MNF 116 Dako, 1:100) nel caso in cui non fossero state evidenziate cellule neoplastiche nelle sezioni colorate con ematossilina-eosina.

Le colorazioni immunocitochimiche sono state effettuate mediante tecnica LSAB/avidina-biotina perossidasi (15) usando un dispositivo automatico (TecMate1000-Dako) con rivelazione in diaminobenzidina. Infine, la colorazione immunocitochimica è stata contrastata con la sola ematossilina.

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati con il software SPSS per Windows (versione 12; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Il confronto delle medie dei gruppi è stata eseguita con il *t*-test, ed il confronto dei dati mediante tabelle 2x2 è stato eseguito con il test del χ^2 di Pearson. I valori di *p* < .05 sono stati considerati significativi.

Risultati

In Tabella 1 sono riportate le caratteristiche cliniche e patologiche delle pazienti. Non vi è differenza fra i due gruppi per quanto attiene l'età (*p*= 0.49). Delle 32 pazienti con tumori multipli, 21 (65,6%) avevano lesioni in più di un quadrante e 13 (40,6%) avevano più di due lesioni neoplastiche nello stesso quadrante. La variabile dimensioni del tumore mostra una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi (*p*= .01) con lesioni più voluminose nel gruppo dei tumori multipli. Il grading tumorale non mostra differenze significative fra i due gruppi: (*p*= .57). Nelle pazienti con tumori multipli l'istotipo lobulare infiltrante, da solo o in associazione con il lobulare *in situ*, è più frequentemente presente (*p*= .001). Questo istotipo è ben noto essere più spesso multifocale e/o multicentrico. L'interessamento metastatico linfonodale è significativamente più alto nelle pazienti con tumori

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE CLINICHE E PATOLOGICHE DELLE PAZIENTI.

Variable	Tumori multipli (n = 32)	Tumori unifocali (n = 218)	P
Età (media \pm DS)	57.19 \pm 11.63	55.77 \pm 11.73	.49
<i>Numero quadranti interessati</i>			
1	11 (34,4%)		
2	16 (50%)		
3	4 (12,5%)		
4	1 (3,1%)		
<i>Numero lesioni</i>			
2	19 (59,4%)		
3	4 (12,5%)		
≥ 4	9 (28,1%)		
<i>Dimensioni tumore (T)</i>			
T1	20 (62,5%)	138 (63,3%)	.01
T2	9 (28,1%)	50 (22,9%)	
T3	3 (9,4%)	2 (1%)	
T4	0	6 (2,7%)	
Sconosciuto	0	22 (10,1%)	
<i>Grading</i>			
G1	6 (18,7%)	47 (21,6%)	.57
G2	12 (37,5%)	96 (44%)	
G3	14 (43,7%)	75 (34,4%)	
<i>Tipo istologico</i>			
Dutturale infiltrante	4 (10%)	90 (41,3%)	.001
Lobulare infiltrante	4 (10%)	13 (6%)	
Dutturale + CDIS	17 (56,7%)	67 (30,7%)	
Lobulare + CLLIS	5 (16,7%)	3 (1,4%)	
Altri	2 (6,6%)	45 (20,6%)	
<i>Metastasi linfonodi ascellari</i>			
	17 (53,1%)	52 (23,8%)	.001
<i>CDIS, carcinoma dutturale in situ</i>			
<i>CLIS, carcinoma lobulare in situ</i>			

multipli in confronto a quelle con neoplasie unifocali (53,1% vs. 23,8%; *p*= .001). Nella Tabella 2 sono riportati i risultati del mappaggio linfatico ascellare. Il numero medio dei linfonodi sentinella identificati è stato simile nei due gruppi (*p*= .07). Il numero medio dei linfonodi asportati è stato 18,10 \pm 3,56 (range 12-27) nei tumori multipli e 19,34 \pm 7,01 (range 6-46) nei tumori unifocali (*p*= .35). Abbiamo identificato 17 pazienti con linfonodi ascellari positivi nel gruppo dei tumori multipli e 52 nei tumori unifocali verificati dopo linfettomia ascellare completa (*p*= .02). Solo 1 e 5 pazienti, rispettivamente nei tumori multipli e negli unifocali, avevano il LS negativo e linfonodi ascellari positivi (falsi negativi). La percentuale di falsi negativi (FN) è stata 5,8% nei tumori multipli e 9,6% negli unifocali. L'accuratezza diagnostica del mappaggio linfatico ascellare è stata del 96,8% (31/32 pazienti) nei tumori multipli e del

TABELLA 2 - RISULTATI DEL MAPPAGGIO LINFATICO ASCELLARE.

Caratteristiche	Tumori multipli (n = 32)	Tumori unifocali (n = 218)	P
Identificazione LS	32/32 (100%)	212/218 (97%)	.97 NS
Numero LS identificati - media ± DS (range)	1.93 ± 1.23 (1-5)	1.54 ± 1.09 (1-8)	.07 NS
Numero linfonodi esaminati - media ± DS (range)	18.10 ± 3.56 (12-27)	19.34 ± 7.01 (6-46)	.35 NS
Numero linfonodi positivi	17	52	.02
Numero LS falsi negativi	1	5	.73 NS
% falsi negativi	5.8%	9.6%	
Accuratezza diagnostica	31/32 (96.8%)	207/212 (97.6%)	.91 NS
Sensibilità	17/18 (94.4%)	52/57 (91.2%)	.92 NS
<i>LS, Linfonodo sentinella; NS, non significativo</i>			

97.6% (207/212 pazienti) nei tumori unifocali. La sensibilità è stata del 94.4% (17/18) nei tumori multipli e del 91.2% (52/57) nei tumori unifocali (p=.92). In 6/16 pazienti (37.5%) con LS positivo nel gruppo dei tumori multipli, il LS era l'unico metastatico. Nei tumori unifocali il LS era l'unico metastatico in 20/53 pazienti (37.7%).

Discussione

La presenza di tumori multifocali o multicentrici della mammella è stata considerata una controindicazione alla BLS (1). In questo studio abbiamo utilizzato, in accordo con quanto riportato da Layeeque et al. (16), il termine di "tumori multipli" invece di multifocali o multicentrici perché vi sono opinioni contrastanti sulla distanza fra la lesione di riferimento ed il secondo focolaio neoplastico che dovrebbe distinguere le forme multifocali dalle multicentriche. Questa distinzione è adottata molto frequentemente in rapporto alla presenza di più lesioni nello stesso quadrante (multifocali) o in più quadranti (multicentrici). Come riportato in precedenza, abbiamo definito multipli i carcinomi che si presentavano come almeno due lesioni in differenti quadranti o localizzate nello stesso quadrante ma distanti almeno 5 cm. Tutto questo confermato all'esame istopatologico definitivo.

Chao et al. (17) riportano uno studio sulla influenza della sede del tumore nella identificazione del LS e dimostrano che i carcinomi della mammella drenano negli stessi linfonodi sentinella indipendentemente dalla sede della lesione. Turtle et al. (18) hanno utilizzato una iniezione subareolare di radioisotopo confermando che la neoplasia, ovunque sia localizzata nell'ambito della ghiandola mammaria, drena mediante vie linfatiche comuni agli stessi linfonodi ascellari e

TABELLA 3 - RISULTATI DEGLI STUDI SULLA BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA (LS) NEI TUMORI MULTIPLI DELLA MAMMELLA.

Autore	Anno	Numero pazienti identificati	% LS identificati	% falsi negativi
Mertz (19)*	1999	16	98	0
Schrenk (20)*	2001	19	100	0
Jin Kim (21)	2002	05	100	0
Ozmen (22)	2002	21	85.7	33.3
Kumar (23)	2003	59	93	0
Tousimis (24)	2003	70	96	8
Layeeque (16)*	2003	40	100	0
Kumar (25)*	2004	10	100	0
Goyal (26)	2004	75	94.7	8.8
Presente studio*	2006	32	100	5.8
<i>* Iniezione subareolare del tracciante</i>				

concludono raccomandando questa modalità tecnica per la BLS nei tumori multipli della mammella.

Nella Tabella 3 dimostriamo i risultati degli studi riportati in letteratura sulla BLS nei tumori multipli. Mertz et al. (19) e Schrenk et al. (20) hanno studiato il ruolo della BLS nei tumori multipli in 16 e 19 pazienti rispettivamente, utilizzando una iniezione subareolare del tracciante. La percentuale di FN in entrambi gli studi è stata nulla. Jin Kim et al. (21) riportano la personale esperienza in 5 casi di tumori multipli con iniezione intradermica del radioisotopo o del colorante; la percentuale di identificazione è stata del 100% con assenza di FN. Ozmen et al. (22) hanno riportato una percentuale di identificazione dell'85.7% e una percentuale di FN del 33.3% in 21 pazienti uti-

lizzando una iniezione peritumorale di solo colorante vitale. Kumar et al. (23) riportano uno studio su 59 pazienti con tumori multipli utilizzando una iniezione intradermica del radioisotopo associata ad una intraparenchimale di colorante; la percentuale di identificazione è stata del 93% con assenza di FN. Gli stessi Autori, in uno studio più recente (25), riportano 100% di identificazione e nessun FN in 10 pazienti adottando una iniezione peritumorale o subareolare del radioisotopo ed una iniezione subareolare del colorante. Tousimis et al. (24) in uno studio retrospettivo su 70 pazienti riportano una percentuale di identificazione del 96% e l'8% di FN; la maggior parte delle pazienti aveva ricevuto una singola iniezione intradermica del radioisotopo ed una intraparenchimale di colorante. Lo studio di Layeeque et al. (16) è la più numerosa casistica, 40 pazienti, in cui sia stata utilizzata la tecnica di iniezione subareolare; i risultati sono 100% di identificazione e nessun FN. Goyal et al. (26) riportano i risultati preliminari dello studio multicentrico ALMA-NAC che prevede una iniezione peritumorale del radioisotopo e del colorante: le pazienti studiate sono state 75 con una percentuale di identificazione del 94,7% e l'8,8% di FN.

I risultati degli studi sulla BLS nelle pazienti con tumori multipli dimostrano che la tecnica della iniezione subareolare si conferma la più accurata se confrontata con le altre metodiche. Dall'esame della Tabella 3 si può infatti evincere che in 4 studi è stata utilizzata la tecnica dell'iniezione subareolare, riportando una percentuale di identificazione dal 98% al 100% con assenza di FN (16, 19, 20, 25). Tre studi riportano una percentuale di identificazione che varia dall'85,7% al 96% con una percentuale di FN di 33,3%, 8% e 8,8% rispettivamente (22, 24, 26); le alte percentuali di FN in questi studi sembrano da ricondursi alla maggiore dimensione dei tumori.

Nel nostro studio vi sono tumori di maggior diametro nel gruppo dei tumori multipli paragonati ai tumori unifocali ($p = .01$) e l'unico caso con FN risultava una paziente con una massa tumorale di grandi dimensioni (T3). In accordo con Kumar et al. (25), riteniamo che l'alta percentuale di FN in alcuni studi sia da correlare non tanto alla natura multicentrica delle lesioni ma piuttosto al più avanzato stadio di malattia (lesioni di maggiori dimensioni) nelle pazienti con tumori multipli.

I risultati degli studi sulla BLS nei tumori multipli

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.

utilizzando la tecnica dell'iniezione subareolare del tracciante, sia esso il radioisotopo o il colorante vitale, confermano la tesi che il drenaggio linfatico della ghiandola mammaria converge nel plesso linfatico subareolare e quindi nei linfonodi ascellari. Questa tecnica potrebbe essere quindi ideale per il mappaggio linfatico ascellare e la BLS anche nei tumori multipli della mammella.

Sebbene la nostra casistica non sia numericamente elevata, possiamo tuttavia esprimere alcuni rilievi di carattere critico. In primo luogo la nostra esperienza della BLS con iniezione SA consegue ad un lungo periodo di apprendimento della tecnica utilizzando due traccianti; inoltre tutte le procedure sono state eseguite dallo stesso chirurgo (GD). Tutto questo può giustificare la nostra elevata percentuale di identificazione del LS e la bassa percentuale di FN. In secondo luogo, utilizzando la tecnica dell'iniezione SA abbiamo sempre eseguito una linfettomia ascellare completa al fine di validare la metodica e stabilire con precisione l'incidenza dei FN.

Riteniamo quindi questa tecnica semplice e di facile apprendimento. Essa evita la necessità della guida ecografica o stereotassica nel caso di lesioni non palpabili. Inoltre, l'iniezione SA evita l'effetto di dispersione delle radiazioni che si verifica nelle lesioni localizzate all'apice del quadrante supero-esterno e che spesso rende difficile l'identificazione del LS.

Conclusioni

In questo studio forniamo una ulteriore evidenza che il mappaggio linfatico ascellare e la BLS possono essere eseguiti anche nelle pazienti con tumori multipli della mammella, adottando la tecnica dell'iniezione SA. La metodica dovrebbe comunque essere realizzata in istituzioni che abbiano una consolidata esperienza sulla BLS.

È raccomandabile sempre una palpazione intraoperatoria dei linfonodi ascellari poiché le linfoghiandole, se completamente sostituite da cellule metastatiche, possono non captare il radioisotopo in quanto la linfa drena, in questi casi, attraverso vie di minor resistenza e ciò determina un incremento della percentuale di FN. Ulteriori studi, su un campione più numeroso di pazienti con tumori multipli, sono necessari per confermare l'accuratezza e la sensibilità della BLS utilizzando la tecnica dell'iniezione subareolare.

2. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.

3. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
4. Linehan DC, Hill AD, Akhrust T, et al. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 1999;6:450-4.
5. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 suppl):67-70.
6. Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, et al. Gamma-probe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg* 1998;64:666-8.
7. Krag DN, Weaver D, Alex JC, et al.. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40.
8. McMaster KM, Wong SL, Martin RC, et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multi-institutional study. *Ann Surg* 2001;233:676-87.
9. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
10. D'Eredità G, Ferrarese F, Cecere V, et al.. Subareolar injection may be more accurate than other techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:942-47.
11. D'Eredità G, Giardina C, Guerrieri AM, et al. A further validation of subareolar injection technique for breast sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:701-7.
12. Sappey MPC. *Traité d'anatomie descriptive*. 2nd ed. Paris, 1888.
13. Gray J. The relation of the lymphatic vessels to the spread of cancer. *Br J Cancer* 1939;26:462-95.
14. Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg* 1999;189:539-45.
15. Hsu SM, Raine L, Fauger H. Use of avidin-biotin peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabelled antibody (PAP procedures). *J. Histochem. Cytochem.* 1981; 29:577-80.
16. Layeeque R, Tilman RH, Korourian S, et al. Subareolar sentinel node biopsy for multiple breast cancers. *Am J Surg* 2003;186:730-36.
17. Chao C, Wong SL, Woo C, et al. Reliable lymphatic drainage to axillary sentinel lymph nodes regardless of tumor location within the breast. *Am J Surg* 2001;182:307-311.
18. Tuttle TM, Colbert M, Christensen R, et al. Subareolar injection of 99m-Tc facilitates sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol* 2002;9:77-81.
19. Merrz L, Mathelin C, Marin C, et al. Subareolar injection of 99m-Tc sulfur colloid for sentinel node identification in multifocal invasive breast cancer. *Bull Cancer* 1999;86:939-45.
20. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001;357:122.
21. Jin Kim H, Heerdt AS, Cody HS, Van Zee KJ. Sentinel lymph node drainage in multicentric breast cancers. *Breast J* 2002;8:356-61.
22. Ozmen V, Muslumoglu M, Cobioglu N, et al. Increased false negative rate in sentinel lymph node biopsies in patients with multifocal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:237-44.
23. Kumar R, Jana S, Heiba SI, et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003; 44:7-10.
24. 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.
25. Kumar R, Scott P, Abass A. Sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004;198:674-76.
26. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. on behalf of the ALMANAC Trialist Group. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:475-79.