

BALIKESIR MEDICAL JOURNAL

İNTRAOPERATİF KONSÜLTASYONUN MEME CERRAHİSİ VE SENTİNEL
LENF NODU BİYOPSİSİNDEKİ ÖNEMİFerah Tuncel DALOĞLU¹, Emre Çağatay KÖSE¹, Ahmet DAĞ²¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Mersin² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Mersin

ÖZ

Amaç: ROLL mastektomi materyallerinde cerrahi sınır değerlendirmesi ve sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) intraoperatif konsültasyon ve frozen kesit ile değerlendirilmesinin güvenilirliği ve kullanılabilirliğinin tespit edilmesi.

Yöntemler: 1 Temmuz 2015 – 1 Ağustos 2017 tarihleri arasında laboratuvarımızda raporlanan mastektomi materyalleri dökümante edilmiş, frozen çalışılan olgular belirlenmiştir. Frozen raporları ile kalıcı kesit raporları karşılaştırılarak SLNB durumu ve ROLL mastektomi materyallerinde cerrahi sınır durumu arasındaki uyum ve tedaviye katkısı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Belirlenen tarihler arasındaki 1278 mastektomi olgusunun 657 tanesi ROLL mastektomidir. Bunların 30 tanesinde intraoperatif cerrahi sınır değerlendirilmesi yapılmış; 1 tanesinde cerrahi sınırın pozitif olduğu, 6 tanesinde tümörün cerrahi sınıra 1 mm'den daha yakın görülmüş olduğundan re-eksizyon yapılmıştır. Sentinel lenf nodu ise 233 olguda frozen kesitler ile değerlendirilmiş, %28'inde (n=72) metastaz görülmüş ve bu olguların tamamına aksiller diseksiyon yapılmıştır.

Sonuç: Meme kanserli kadınlarda meme koruyucu cerrahi (MKC) operasyonlarında frozen değerlendirme, daha iyi cerrahi sınır negatifliği sağlar ve re-eksizyon operasyonlarını azaltır. Aynı şekilde SLNB'nin frozen değerlendirmesi, olası aksiller diseksiyon operasyonu sıklığını azaltır. Bu nedenle her iki yöntem de güvenilir ve önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Sentinel lenf nodu, ROLL, frozen

ABSTRACT

Objective: Evaluation of the surgical margins in ROLL mastectomy materials, and assessment of the safety and the usability of the intra-operative consultation and frozen section for the evaluation of the sentinel lymph node biopsy (SLNB).

Methods: Mastectomy materials reported in our laboratories between July 1, 2015 and August 1, 2017 have been documented, and the cases with frozen sections have been detected. Frozen section reports, and permanent section reports were compared to evaluate the conformity between the SLNB situation and the ROLL mastectomy surgical margins' situation, and their contribution to the treatment.

Results: Out of the 1278 mastectomy cases in the described time interval, there were 657 ROLL mastectomies. In 30 of them intraoperative surgical margin assessment has been done. Because in one of them the surgical margin was positive, and 6 of them had tumor closer than 1 mm to surgical margins, re-excision had to be done. Sentinel lymph nodes were evaluated with frozen section in 233 of the cases, metastasis was seen in 28% (n=72) of them and axillary dissection was done to all of them.

Conclusion: In women undergoing breast conserving surgery for the treatment of the breast cancer, frozen section evaluation provides better surgical margin negativity and reduces the need for the re-excision operations. Similarly, frozen section evaluation of the SLNB decreases the frequency of the axillary dissection reoperations.

Key words: Sentinel lymph node, ROLL, frozen

Geliş Tarihi: 28.11.2017 **Kabul Tarihi:** 04.12.2017

Sorumlu Yazar: Ferah Tuncel DALOĞLU

Yazışma Adresi: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
Yenişehir/Mersin

Telefon: +90 505 523 90 59

Email: ferahdaloglu@hotmail.com

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda görülen tüm kanserlerin %23'ünü oluşturur. Bu kadar sık görülen bu kanser türünde lokal hastalığın kontrolü ve sistemik tedavi protokolünün belirlenebilmesi için tümör evrelemesi yapılır. Tümör evrelemesi klinik ve patolojik evreleme şeklinde iki yol ile yapılır. Klinik evreleme fiziksel testler ve görüntüleme yöntemlerine dayanırken patolojik evreleme; invaziv tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N) ve metastaz durumu (M) ile belirlenir. Bu parametrelerin içinde aksiller lenf nodu durumu tek başına en önemli prognostik faktördür (1). Meme kanseri tedavisinde yapılan mastektomi operasyonları yanı sıra meme koruyucu cerrahi (MKC) de standart cerrahi yöntemleri arasına eklenmiştir (2). Bu tanı ile opere olan kadınlarda operasyon sonrasında hastaların fizyolojik ve seksüel durumları değerlendirildiğinde, çok sayıda hastanın fiziksel görünüşleri ile tatmin olmadıkları ve özgüven kaybı yaşadıkları bilinmektedir (3). Mastektomi ile karşılaştırıldığında MKC ve sonrasında radyoterapi uygulamasının benzer surveye sahip olduğu ve daha iyi kozmetik sonuçlar elde edildiği görülmüştür (2). MKC'nin en önemli riski kalan meme dokusunda lokal rekürrenstir. Lokal rekürrensin önlenmesinde en önemli faktör, adjuvan radyoterapi ve sistemik terapiyi ayrı tutacak olursak, lumpektomi esnasında rezeksiyon sınırlarının mikroskopik olarak tümör içermemesi ve temiz olmasıdır. Bunu sağlayabilmek için cerrahlar, MKC operasyonu yaparken intraoperatif konsültasyon ile temiz cerrahi sınırlara ulaşır ve böylelikle re-operasyon ihtimalini ortadan

kaldırmaya çalışırlar. Frozen kesit değerlendirmesi yapılmaması halinde re-operasyon oranları %10-50 arasında değişkenlik göstermektedir (2). Cerrahi sınır değerlendirmesi için kullanılabilen diğer metodlar; sitoloji, intraoperatif ultrasonografi, intraoperatif mammografi ve mikro-bilgisayarlı tomografi sayılabilir. Bu yöntemlerin içerisinde intraoperatif frozen kesit analizi, re-operasyonu engellemede en güvenilir ve etkili yöntemdir (4,5,6,7,8).

HASTALAR (GEREÇLER) ve YÖNTEM

1 Temmuz 2015 ve 1 Ağustos 2017 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında meme kanseri nedeni ile opere olmuş ve rezeksiyon materyalleri Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilerek raporlanmış tüm olgular, Nucleus otomasyon yazılımı ile dökümante edilmiştir. Bu olgularda; operasyon türü, frozen çalışılma durumu, sentinel lenf nodu değerlendirmeleri ve frozen esnasında belirlenen cerrahi sınır durumları ile aynı parametrelerin rutin takip sonrası kalıcı kesit değerlendirme sonuçları karşılaştırılmıştır.

Cerrahi ve Patolojik Süreç

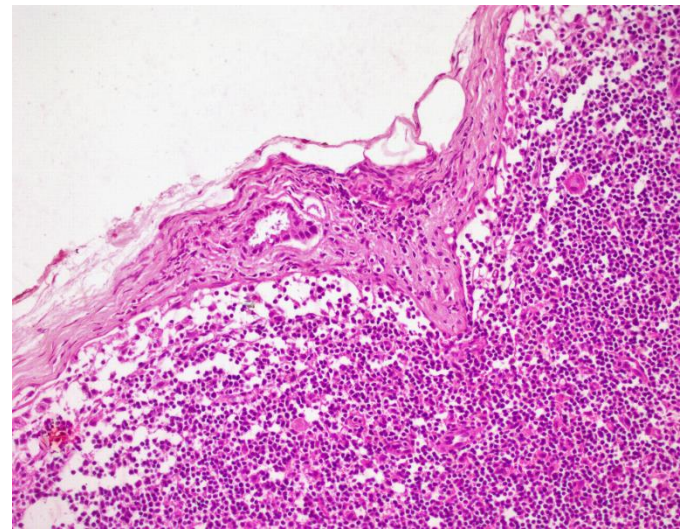
Tümör boyutu (T) T1 ve T2 olarak belirlenen ve klinik-radyolojik olarak lenf nodu metastazı negatif ya da kuşkulu olan olgular çalışmaya dâhil edilmiştir. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ve frozen kesit çalışılması, aksiller lenf nodu diseksiyonunun yerini almıştır ve farklı yöntemler ile sentinel lenf nodu biyopsisi yapılabilmektedir. Bizim kliniğimizde operasyon sabahı memeye intratümöral olarak Tc-99m

nanokolloid verilerek ve mavi boya ile kombine boyanarak dinamik ve statik görüntüleme yapılmaktadır. Operasyon esnasında gama prob yardımı ile mavi boyanan lenf nodu tespit edilerek frozen çalışılmaktadır. Daha sonra non-palpabl tümör bölgesi işaretlenmiş olguya, gama prob yardımı ve “radioguided occult lesion localization” (ROLL) yöntemi ile ROLL mastektomi yapılmaktadır. Bu materyallerin cerrahi sınır açısından riskli görünen bir kısmı cerrahi sınır değerlendirmesi için, patoloji laboratuvarına frozen çalışılmak üzere gönderilmektedir. Laboratuvara gelen materyalin tamamı cerrahi sınır boyası ile boyanır ve 5-10 milimetrelik dilimler halinde kesilerek tümör tespit edildikten sonra cerrahi sınırlar değerlendirilir. Tümör sınırları net ve en yakın cerrahi sınıra 2 santimetreden uzak ise frozen makroskopik olarak değerlendirilebilir. Daha yakın olgularda ise spesimen, frozen kesitler ile incelenir. Mürekkep ile boyanmış cerrahi sınırdaki tümör görülmediğinde “cerrahi sınırlar intakt” olarak yorumlanarak, invaziv ve insitu tümörün cerrahi sınırlara mesafesi ölçülerek bildirilir. Sentinel lenf nodları ise ortadan ikiye bölünerek her iki yüzden imprint ve kesitler eşliğinde değerlendirme yapılır. Kalan doku ise rutin takip sonrası kalıcı histopatolojik değerlendirme için saklanır.

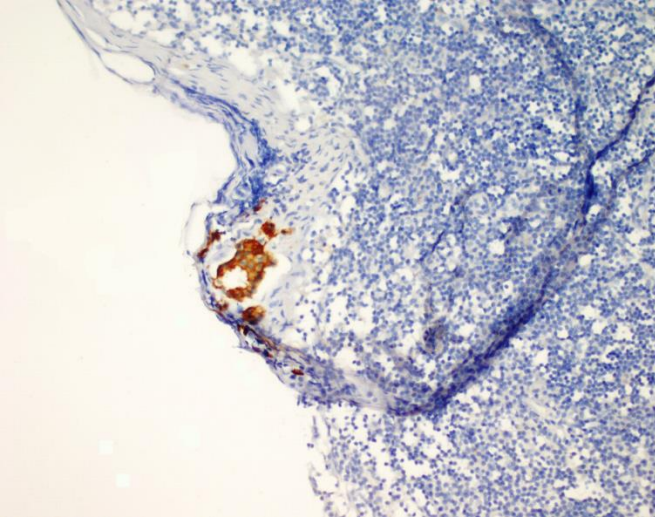
BULGULAR

Belirlenen tarihler arasında laboratuvarımızda 1278 adet mastektomi materyali değerlendirilmiştir. Bunların 621 tanesi basit veya radikal mastektomi iken 657 tanesi ROLL mastektomi materyalidir (Şekil 1). Tüm

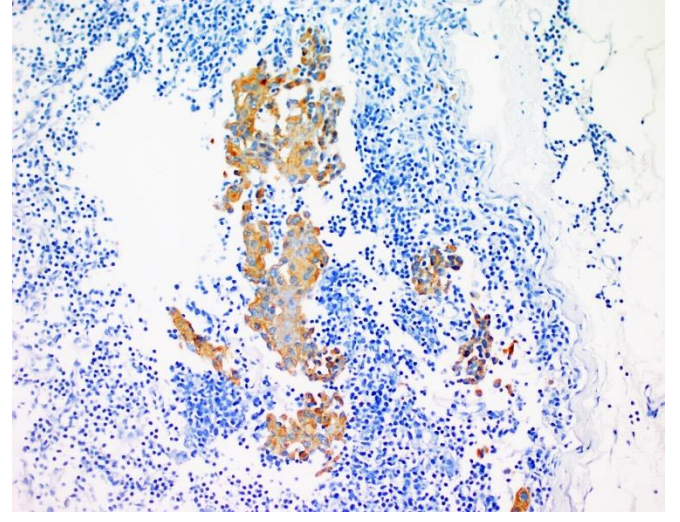
mastektomi materyallerinin 231'ine intraoperatif SLNB ve 30 adet ROLL mastektomiye intraoperatif cerrahi sınır değerlendirmesi yapılmıştır. ROLL mastektomilerin 22 tanesi tümör içermektedir ve ortalama tümör çapı 1,63 santimetre olarak saptanmıştır. En küçük tümörün çapı 1 cm olarak görülürken, en büyük tümör 3,1 cm çapındadır. 15 olguda cerrahi sınırlar negatifken 1 olguda cerrahi sınır pozitifliği bildirilmiştir. 6 olguda ise tümör cerrahi sınırlara 1 milimetreden daha yakın mesafede izlenmiştir. Cerrahi sınırı frozen kesitlerde pozitif veya 1 milimetreden daha yakın olan 7 olguya operasyon esnasında reeksizyon yapılmış ve intakt cerrahi sınırlar elde edilmiştir. 8 ROLL mastektominin ise malignite içermediği görülmüştür. Sentinel lenf nodlarının (n=233) frozen kesit ve imprint değerlendirmesinde %28 oranında tümör metastazı görülmüştür (n=72). SLNB sonucu pozitif gelen olgularda ortalama 2,04 lenf nodu gönderildiği, negatif olarak sonuçlanan olgularda ise ortalama 1,79 lenf nodu gönderildiği görülmüştür (Tablo 1).



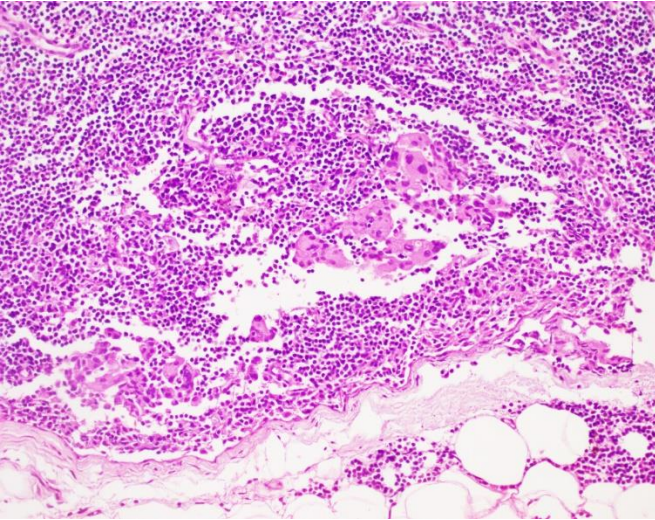
Resim 1: Frozen kesitlerde görülemeyen, takip sonrası kalıcı kesitlerde izlenen izole tümör hücreleri (n < 200), H & E x200



Resim 2: Frozen kesitlerde görülemeyen, takip sonrası kalıcı kesitlerde pansitokeratin ile boyanma gösteren izole tümör hücreleri (n < 200), Pansitokeratin x200



Resim 4: Frozen kesitlerde görülemeyen, takip sonrası kalıcı kesitlerde pansitokeratin ile boyanma gösteren mikrometastaz odağı (n > 200, tümör boyutu 0,2 - 2 mm), Pansitokeratin x200



Resim 3: Frozen kesitlerde görülemeyen, takip sonrası kalıcı kesitlerde izlenen mikrometastaz odağı (n > 200, tümör boyutu 0,2 - 2 mm), H & E x200

Tablo 1 Sentinel lenf nodlarının özellikleri

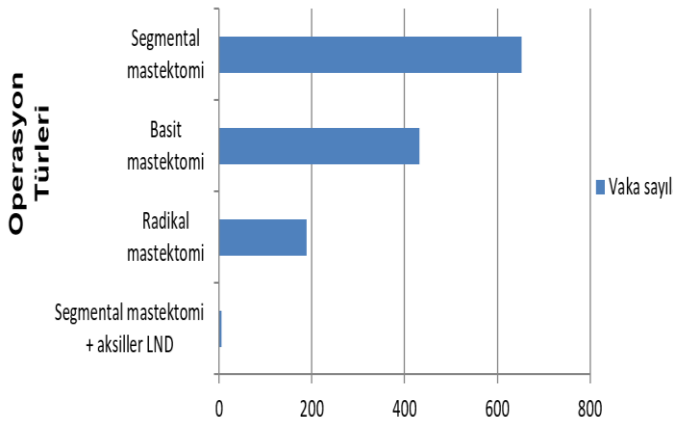
	Sayı (n)	Prevalans (%)
Sentinel lenfadenektomi	231	
Sentinel lenf nodu sayısı		
1	100	43,29
2	83	35,93
3	31	13,42
4	12	5,19
5	2	0,87
6	2	0,87
7	1	0,43
Pozitif lenf nodu sayısı	72	
1	49	68,06
2	19	26,39
3	4	5,56
İntraoperatif histolojik bulgular		
Metastaz yok (N0i-)	159	68,83
İzole tümör hücreleri (N0i+)	2	0,87
Mikrometastaz (N1mi)	0	0,00
Makrometastaz (N1)	70	30,30
Sekonder aksiller diseksiyon		
Yapılmadı	155	67,10
Yapıldı	76	32,90
Metastatik sentinel nodu için	72	31,17
Sentinel tanı yetersizliği için	4	1,73

Tablo 2 Frozen kesitleri ve nihai histopatolojinin karşılaştırılması

Frozen kesiti	Nihai histopatoloji	Vakalar	Parametre
+	+	69	Gerçek pozitif
-	-	159	Gerçek negatif
-	+	10	Yalancı negatif
+	-	3	Yalancı pozitif

Parametre	Değer (%)
Duyarlılık	87,34
Özgüllük	98,15
Yanlış negatiflik	12,66
PPD	95,83
NPD	94,08
Doğruluk	94,61

PPD pozitif prediktif değer, NPD negatif prediktif değer



Şekil 1 – Olguların operasyon türlerine göre dağılımı

Tartışma

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignite türüdür (9). Son yıllarda radyolojik metodların kullanım sıklığındaki artış nedeniyle tanı anındaki tümör boyutu giderek küçülmektedir. Olguların %50'sinde, tümör

boyutu 15 milimetrenin altında iken tümör saptanır. Bu lezyonların birçoğu non-palpabl olup, non-palpabl lezyonların artması nedeni ile cerrahi operasyonun şekli ve tümörün lokalizasyonu ile ilgili birçok teknik geliştirilmiştir (10). Fizyolojik ve seksüel olarak kötü deneyimler yaşayabilen meme kanseri hastalarında, total mastektomi ile kıyaslandığında, meme koruyucu cerrahi uygulanan kadınların daha az özgüven kaybı yaşadığı ve fiziksel görünüşleri ile daha fazla barışık olduğu bilinmektedir (3). Survey değerlendirilmesi yapıldığında, erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahi ile mastektomi operasyonu arasında farklılık görülmediğinden MKC'nin uygulanılma sıklığı artmaktadır (11).

ROLL mastektomi, MKC yöntemlerinden birisidir ve 1996 yılında Milan, Avrupa Onkoloji Enstitüsü'nde geliştirilmiştir. Bu tekniğin avantajları şu şekilde sıralanabilir: Tümörün doğru lokalizasyonu ve uygun cerrahi eksizyonunun yapılmasını sağlar, patoloji spesimeninde doku hasarını azaltır, uygun frozen kesitler alınabilir, temiz cerrahi sınır elde edilme sıklığını artırır, hastanın konforunu artırır, operasyon süresinin azalmasını sağlar, re-operasyon sayısını azaltır (10). Bizim hastanemizde de meme koruyucu cerrahi yöntemler içerisinde ROLL mastektomi tercih edilmektedir. Yaklaşık 2 yıllık süre içerisinde yapılan 1278 mastektomi operasyonunun 657 tanesi ROLL mastektomi operasyonudur.

American College of Surgeons Oncology Group ZOO11, klinik olarak T1 veya T2 tümörü olduğu belirlenen ve aksiller lenf nodlarında ise 1 veya 2 adet tümör infiltrasyonu içeren lenf nodu

olan vakalarda aksiller lenf nodu diseksiyonunun gerekli olmadığını vurgulamaktadır (12). İnvaziv meme kanserine yaklaşımda en önemli farklılıklar aksiller diseksiyon alanındadır. Önceleri standart yaklaşım aksiller diseksiyon iken, son zamanlarda geçerli olan, SLNB ve intraoperatif olarak sentinel lenf nodunun değerlendirilmesidir. Böylelikle hastalar olası re-operasyondan korunmaktadır (12). Bizim kliniğimizde, klinik ve radyolojik olarak metastatik aksiller lenf nodu olduğu düşünülen olgular dışlanarak, aksilla negatif ve kuşkulu olgular, intraoperatif SLNB ve frozen kesit ve imprint değerlendirilmesine tabii tutulmaktadır. Frozen kesitler ve takip sonrası kalıcı histopatolojik değerlendirmeler karşılaştırıldığında, frozen kesitlerin sensitivitesi %91,6-92,6, spesifitesi ise %100 olarak görülen çalışmalar mevcuttur (13,14). Bizim kliniğimizde takip sonrası kesin histopatolojik değerlendirmede metastatik olduğu görülen 79 olgunun 69'una frozen kesitlerde de metastatik denilmiştir. 7 vakada frozen kesitlerde tümör izlenmemesine rağmen, kalıcı kesitlerde izole tümör hücreleri izlenmiştir (Resim 1, 2). 3 vakada ise frozen kesitlerde tümör izlenmemesine rağmen, kalıcı kesitlerde mikrometastatik odak izlenmiştir (Resim 3, 4). Sensitivite %87,3 ile literatürün çok az miktarda altındadır. Ancak frozen kesitte pozitif denmesine rağmen, kalıcı kesitlerde (-) denen 3 olgumuz mevcuttur. Spesifite %98,2 olup literatürden çok az miktarda düşük olarak görülmüştür. Bunun nedeni, makrofajların frozen kesitlerde tek tek dağılmış ya da gruplar halinde dizilim gösteren tümöral yapıyı taklit edebilmesi olabilir. Bu konuda deneyimin artması ve frozen kesitlerin de meme patoloğu tarafından

değerlendirilmesi, hata payını azaltarak spesifiteyi de artıracaktır. Ayrıca 1 olguda ise frozen kesitte tümör görülmezken, imprintte görüldüğü için tümör pozitif olarak yorumlanmıştır (Tablo 2). Cerrahi sınır değerlendirmesi için gelen 30 ROLL mastektomi materyalinin 22 tanesinde malignite mevcuttur ve 1 vakada cerrahi sınır pozitif olarak yorumlanmış, 6 vakada ise tümör, cerrahi sınıra 1 mm'den daha yakın olarak görülmüştür. Bu olgular operasyon esnasında tariflenen cerrahi sınır alanından rezeksiyon yapılarak intakt cerrahi sınırlara ulaşılmıştır. Hastanın konforu ve yeniden operasyon ihtimalinin azaltılması açısından kuşkulu vakalarda intraoperatif cerrahi sınır çalışılması çok kıymetlidir.

Sonuç

Meme kanseri olgularında geleneksel yöntemler olan mastektomi ve aksiller diseksiyon yerini, segmental mastektomi ve SLNB'ye bırakmaktadır. Eksize edilen meme hacminin mümkün olan en az seviyeye indirilebilmesi, hastanın psikolojik durumu ve özgüvenini olumlu etkileyecektir. Bu nedenle tümörü net lokalize edilemeyen ancak T1, T2 gibi küçük tümöral çaplı olgularda, segmental mastektomi materyalinin cerrahi sınırlarının intraoperatif değerlendirilmesi kıymetlidir. Klinik ve radyolojik olarak aksiller lenf nodu tutulumu düşünülmeyen ya da kuşkulu bulunan olgulara intraoperatif SLNB eklenmelidir. Böylelikle olası aksiller diseksiyon amaçlı sekonder operasyon sayısı azalacaktır. Bu alanda farklı merkezlerde yapılacak çalışmalar ve verilerin paylaşımı, meme kanseri olgularında intraoperatif değerlendirmenin yerini netleştirecektir. Bu olgularda kalıcı takip

kesitlerinde tümörün görülememesi nadir görülen bir durumdur.

Roll mastektomi materyalleri, frozen ile değerlendirildiğinde kritik soru, yeterli cerrahi sınırın ne olduğudur. Bu konuda kabul gören görüşe göre yeterli cerrahi sınır, frozen değerlendirme esnasında “mürekkepte tümöral hücre görülmemesi”dir (10). Ancak cerrahi sınıra en yakın tümör hücrelerinin mesafesi bildirilmelidir. Bazı yazarlar, yeterli cerrahi sınırı yorumlarken, tümör hücresiyle mürekkep ile boyalı yüzey arasında >1 mm mesafe olmasını kabul ederler ve ≤ 1 mm mesafe var ise yakın, mürekkepte boya var ise pozitif ve küçük büyütme alanında 3 ya da daha az alanda mürekkepte tümör var ise fokal pozitif olarak değerlendirmektedir (15) Kliniğimizde 2 yıl içerisinde 657 segmental mastektomi yapılmıştır ancak sadece 30 tanesine intraoperatif cerrahi sınır çalışması yapılmıştır. Bunun nedeni, bu olguların bir kısmının benign nedenlerle opere edilmesi, bir kısmında ise sentinel lenf nodu pozitifliği nedeni ile operasyonun modifiye radikal mastektomiye çevrilerek sonlandırılmasıdır. Yine bir kısım olguda ise cerrahi sınır kuşkusu duyulmadığından, olguya ait sentinel lenf nodları frozen değerlendirmeye gönderiliyor ancak ROLL mastektomi materyallerinin cerrahi sınır değerlendirmesi, takip sonrası kalıcı histopatolojik kesitlere bırakılmaktadır.

Bizim çalışmamız göstermiştir ki çok daha az kozmetik probleme neden olan ve benzer surveyler ile izlenen MKC operasyonlarında cerrahi sınırlarının ve T1, T2 tümörlerde SLNB’ nin intraoperatif olarak değerlendirilmesi

hastaların konforuna katkı sağlayacak ve olası sekonder operasyon sayısını azaltacaktır. Bu alanda farklı merkezlerdeki sonuçların paylaşımı da güvenilirlik ve etkinlik konularında şüpheleri ortadan kaldıracaktır.

Kaynaklar

- 1- Sunil R. Lakhani, Ian O. Ellis, Stuart J. Schnitt et al. WHO Classification of Tumours of The Breast. 4th edition. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2012: 14.
- 2- SeungSang Ko, Yi Kyeong Chun, Sung Soo Kang et al. The Usefulness of Intraoperative Circumferential Frozen-Section Analysis of Lumpectomy Margins in Breast-Conserving Surgery. J Breast Cancer 2017 June; 20(2): 176-182
- 3- Young Sun, Sung-Won Kim, Chan Yeong Heo et al. Comparison of Quality of Life Based on Surgical Technique in Patients with Breast Cancer. Jpn J Clin Oncol 2014;44(1)22-27
- 4- Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. Ann Surg Oncol 2007;14:1458-71.
- 5- Camp ER, McAuliffe PF, Gilroy JS et al. Minimizing local recurrence after breast conserving therapy using intraoperative shaved margins to determine pathological tumor clearance. J Am Coll Surg 2005;201:855-61.
- 6- Cao D, Lin C, Woo SH et al. Separate cavity margin sampling at the time of initial breast lumpectomy significantly reduces the need for reexcisions. Am J Surg Pathol 2005;29:1625-32.
- 7- Jorns JM, Visscher D, Sabel M et al. Intraoperative frozen section analysis of margins in breast conserving surgery significantly decreases reoperative rates: one-year experience at an ambulatory surgical center. Am J Clin Pathol 2012;138:657-69.
- 8- Osako T, Nishimura R, Nishiyama Y et al. Efficacy of intraoperative entire-circumferential frozen section analysis of lumpectomy margins during breast-conserving surgery for breast cancer. Int J Clin Oncol 2015;20:1093-101.
- 9- Ayşegül Öz, Figen Başaran Demirkazık, Meltem Gülsün Akpınar et al. Efficiency of Ultrasound and Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Cytology in Preoperative Assessment of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer. J Breast Cancer 2012 June; 15(2): 211-217
- 10- Riccardo A Audisio, Rana Nadeem, Olga Harris et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) is available in the UK for impalpable breast lesions. Ann R Coll Surg Engl 2005; 87: 92-95
- 11- Julie M. Jorns, Daniel Visscher, Michael Sabel et al. Intraoperative frozen section analysis of margins in breast conserving surgery significantly decreases reoperative rates: one year experience at an ambulatory surgical center. Am J Clin Pathol. 2012 November;138(5): 657-669
- 12- Soo Kyung Ahn, Min Kyoong Kim, Jongjin Kim et al. Can We Skip Intraoperative Evaluation of Sentinel Lymph Nodes? Nomogram Predicting Involvement of Three or More Axillary Lymph Nodes before Breast

Cancer Surgery. *Cancer Res Treat.* 2017;49(4):1088-1096

- 13- Alessandro Fancellu, Pierina Cottu, Claudio F Feo et al. Sentinel node biopsy in early breast cancer: lessons learned from more than 1000 cases at a single institution. *Tumori*, 98: 413-420, 2012
- 14- S. P. Somashekhar, Zahoor Ahmed Naikoo, Shabber S. Zaveri. Intraoperative Frozen Section Evaluation of Sentinel Lymph Nodes in Breast Carcinoma: Single-Institution Indian Experience. *Indian J Surg* 2015 77(Suppl 2):S335–S340
- 15- F. Corsi, L. Sorrentino, D. Bossi et al. Preoperative Localization and Surgical Margins in Conservative Breast Surgery. *International Journal of Surgical Oncology* Volume 2013, Article ID 793819