

ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE SENTİNEL LENF NODU TESPİTİNDE SADECE MAVİ BOYA KULLANIMI İLE MAVİ BOYA VE RADYOKOLLOİD BİRLİKTE KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI

*Comparison of the Use of Blue Dye Only and the Use of Blue Dye and Raiocolloid Together
in Sentinel Lymph Node Detection in Early Stage Breast Cancer*

Nurettin ŞAHİN¹ Selin KAPAN² İlhan GÖK³ Süleyman BÜYÜKAŞIK²
Halil ALIŞ²

¹ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

² İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi VM Florya Medical Park Hastanesi, Genel Cerrahi ABD, İSTANBUL, TÜRKİYE

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Cerrahi Tıp Bilimleri
Bölümü, Genel Cerrahi ABD, İSTANBUL, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: 1990'lı yılların ortalarında sentinel lenf nodu biyopsisi, meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu durumunun değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanmış ve günümüzde klinik olarak aksillası negatif meme kanserli hastalarda aksiller evreleme için tercih edilen bir prosedür haline gelmiştir. Sentinel lenf nodu tespitinde sadece mavi boya yöntemi veya sadece radyokolloid madde yöntemi ve her ikisinin birlikte kullanıldığı kombine yöntem uygulanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: 01/07/2013-01/07/2014 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle opere edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Klinik olarak aksilla negatif erken evre meme kanseri nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Klinik olarak aksillası pozitif olan, lokal ileri ve ileri evre meme kanseri olan, neoadjuvan tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Klinik olarak aksilla negatif erken evre meme kanseri nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan toplam 68 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar sentinel lenf nodu biyopsisi mavi boya yöntemi ile yapılanlar ve kombine yöntemle (mavi boya+radyokolloid) yapılanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Mavi boya grubunda 41 hasta, kombine grupta 27 hasta mevcuttu. Çıkarılan sentinel lenf nodları intraoperatif frozen inceleme ile değerlendirildi ve metastaz görülen hastalara aksiller lenf nodu diseksiyonu yapıldı.

Bulgular: Metilen mavi grubundaki 41 hastanın 6 tanesinde sentinel lenf nodu bulunamamış ve sentinel lenf nodu %85 oranında tespit edilmiştir. On hastanın sentinel lenf nodunda metastaz görülmüş ve pozitiflik oranı %24 olarak bulunmuştur. Kombine gruptaki 27 hastanın tamamında sentinel nodu bulunmuş ve sentinel lenf nodu %100 oranında tespit edilmiştir. On hastada sentinel lenf nodunda metastaz görülmüş ve pozitiflik oranı %37 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada klinik olarak aksilla negatif erken evre meme kanserinde perop sentinel lenf nodu tespitinde kombine yöntemin sadece mavi boya yönteminden anlamlı olarak üstün olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sentinel lenf nodu biyopsisi, mavi boya, radyokolloid, meme kanseri

ABSTRACT

Objective: In the mid-1990s, sentinel lymph node biopsy began to be used in the evaluation of axillary lymph node status in breast cancer patients and has now become the procedure of choice for axillary staging in clinically axilla-negative breast cancer patients. In the detection of sentinel lymph node, only the blue dye method or only the radiocolloid material method and the combined method where both are used together are applied.

Material and Methods: The files of patients who were operated on for breast cancer between 01/07/2013 and 01/07/2014 were examined retrospectively. Patients who underwent sentinel lymph node biopsy due to clinically axilla-negative early stage breast cancer were included in the study. Patients with clinically positive axilla, locally advanced and advanced stage breast cancer, and patients receiving neoadjuvant treatment were not included in the study. A total of 68 patients who underwent sentinel lymph node biopsy due to clinically axilla-negative early stage breast cancer were included in the study. The patients were divided into two groups: those whose sentinel lymph node biopsy was performed using the blue dye method and those whose combined method (blue dye + radiocolloid) was performed. There were 41 patients in the blue dye group and 27 patients in the combined group. The removed sentinel lymph node was evaluated by intraoperative frozen examination, and axillary lymph node dissection was performed in patients with metastases.

Results: Sentinel lymph nodes were not found in 6 of 41 patients in the methylene blue group, and sentinel lymph nodes were detected at a rate of 85%. Metastasis was observed in the sentinel lymph nodes of ten patients and the positivity rate was found to be 24%. Sentinel nodes were found in all 27 patients in the combined group, and sentinel lymph nodes were detected in 100%. Sentinel lymph node metastasis was observed in ten patients and the positivity rate was found to be 37%.

Conclusion: In this study, it was determined that the combined method was significantly superior to the blue dye method alone in preoperative sentinel lymph node detection in clinically axilla-negative early stage breast cancer.

Keywords: Sentinel lymph node biopsy, blue dye, radiocolloid, breast cancer



Yazışma Adresi / Correspondence:

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905444156661

Geliş Tarihi / Received: 06.05.2024

Dr. Nurettin ŞAHİN

E-posta / E-mail: dr.nurettinsahin@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 08.07.2024

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kadınlardaki kanserlerin %23'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %14'ünden sorumludur (1). Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinin arkasından 2. sırada gelmektedir, ancak 40-59 yaş arası kadın ölümlerinin ana nedenidir. ABD'de 2010 yılı içerisinde 207090 kadında meme kanseri tahmin edilmektedir (2).

Zaman içerisinde Halsted'in radikal mastektomisinden Patey, Madden ve Auchincloss'un modifiye radikal mastektomisine ve son yıllarda da meme koruyucu ameliyatlara yönelme vardır (3-9).

Aksiller lenf nodlarının durumu meme kanseri ile ilgili en önemli prognostik faktördür ve uygulanacak ileri tedavi yönteminin belirlenmesinde yol gösterici rol oynar (10). İlk olarak penil karsinom ve melanom tedavisinde uygulanan sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) meme kanserinde de uygulanmaya başlanmasıyla birlikte aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) yapılmaması gündeme gelmiştir (11-14).

Teorik olarak meme lenfatiklerinin ilk drene olduğu lenf nodülünde (sentinel nod) metastaz yoksa diğer lenf nodlarında da yoktur ihtimali doğar ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmayabilir (10). SLNB yüksek doğruluk ve düşük negatiflik oranı ile dünyada birçok merkezde aksiller lenf nodu durumunun değerlendirilmesinde standart bir yöntem olarak uygulanmaktadır. Böylece ALND'ye bağlı seroma, lenfödem, sinir hasarı, omuz hareket kısıtlılığı, kolda uyuşukluk gibi komplikasyonların önüne geçilebilmektedir (15).

SLNB günümüzde ya mavi boya (izosulfan mavisi, metilen mavisi), ya radyonüklid yöntemle ya da bu iki yöntemin birlikte uygulanması ile gerçekleştirilmektedir. İki yöntemin birlikte kullanılması ile yöntemin başarı şansı daha da artmaktadır. Ancak SLNB tekniğinin başarısında deneyimin önemli rol oynadığı unutulmamalıdır (16-19).

Çalışmamızda tek merkezde meme kanseri nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarda sentinel lenf nodunu tespit etmede mavi boya kullanımı ile mavi boya ve radyoaktif maddenin birlikte kullanımı karşılaştırarak sentinel lenf nodu saptamadaki etkinliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

01/07/2013 - 01/07/2014 tarihleri arasında genel cerrahi kliniğinde invaziv meme kanseri tanısıyla ameliyat edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Klinik olarak aksillası negatif erken evre meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen 68 hasta çalışmaya dahil edildi. İki ayrı SLNB yöntemi uygulanan hastalarda bu iki yöntemin SLN tespit etmedeki etkinlikleri araştırıldı. Çalışma öncesi ilgili Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar etik

kurulundan onayı alındı (Karar No: 2014/09/31 Tarih:14/07/2014).

Hastalar

Klinik olarak aksillada palpabl lenf nodu bulunan, uzak metastazı olan, lokal ileri ve ileri evre meme kanseri bulunan ve neoadjuvan tedavi almış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Klinik olarak aksillasında palpabl lenf nodu bulunmayan, erken evre meme kanseri nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 68 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar uygulanan sentinel lenf nodu biyopsi tekniğine göre iki gruba ayrıldı. Kombine yöntem (mavi boya + radyokolloid madde) uygulanan hastalar grup I'de, mavi boya yöntemi kullanılan hastalar grup II'de toplandı.

Hastaların patolojik tanıları preoperatif dönemde tru-cut biyopsi ile konuldu. Hastaların aksilla muayenesi meme hastalıkları branşında görevli üç genel cerrahi uzmanı tarafından yapıldı, aynı zamanda ultrasonografi ile aksilla negatif oldukları teyit edildi. Hastaların yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), şikâyet süresi, aile hikayesi, menarş yaşı, menapoz yaşı, OKS kullanım öyküsü, doğum sayısı, toplam emzirme süresi, ilk doğum yaşı, ASA skoru, tümör tipi, tümör boyutu, tümör grade'i, tümör lokalizasyonu, tarafı, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, östrojen, progesteron ve CERB-2 reseptör durumu, çıkartılan sentinel lenf nodu sayıları, sentinel lenf nodu tespit etme yöntemleri, memeye uygulanan cerrahi yöntemler belirlenerek Microsoft® Excel 2007 Excel programı ile hazırlanan veri tabanı dosyasına kaydedildi. Ameliyat öncesi tüm hastalardan ayrıntılı ameliyat onamı ve nükleer tıp bölümünde maruz kalacakları radyasyon ile ilgili ayrıntılı onam alındı.

SLN lokalizasyonu

SLN belirlenmesinde uygulanan yöntemle göre hastalar iki gruba ayrıldı. Kombine yöntem (mavi boya + radyokolloid madde) uygulanan hastalar grup I'de, mavi boya yöntemi kullanılan hastalar grup II'de toplandı. Mavi boya olarak tüm hastalarda metilen mavisi kullanıldı. 3 cc metilen mavisi distile su ile 5 cc'ye tamamlanarak subareolar bölgeye enjeksiyon yapıldı. Bu yöntem her iki grupta da aynı şekilde uygulandı. Kombine teknik uygulanan hastalar radyokolloid madde enjeksiyonu yapılmak üzere ameliyattan 24 saat önce ya da 2 saat önce nükleer tıp bölümüne gönderildi. Hastaların genelinde tümör çevresine 4 kadrandan olacak şekilde 99mTc-nanokolloid 0.5-0.6 mci 0.5 ml enjeksiyon yapıldı. Nükleer tıp bölümü tarafından tümörün net palpe edilememesi ya da aksiler kuyruğa yakın tümör yerleşimi nedeniyle bazı hastalara subareolar enjeksiyon yapıldı.

Cerrahi Teknik

Hastaların hepsi genel anestezi altında opere edildi. Her iki grupta da mavi boya enjeksiyonunu takiben on dakika boyunca memeden aksillaya doğru masaj yapıldı.

Yapılacak operasyona göre kesi yerleri belirlendi. Grup II'de mastektomi uygulanacak hastalar için areolayı içine alan eliptik kesi, meme koruyucu cerrahi uygulanacak hastalar için de memede ayrı kesi, SLNB için aksilla kıl çizgisine paralel geçen ikinci bir kesi yapıldı. Mastektomi yapılan hastalarda mastektomi kesisinin aksiler köşesinde, meme koruyucu cerrahi yapılacak hastalarda ise aksilla kıl çizgisine paralel yapılan keside cilt ve cilt-altı geçilerek memenin aksillaya uzanan yağlı doku içerisinde ince diseksiyonlar ile mavi boyanmış lenf nodu/nodları arandı. Mavi boyalı lenfatik kanal görüldüğünde çok iyi bir kanama denetimi eşliğinde proksimale ve distale doğru yapılan diseksiyonlar ile mavi boyalı lenf nodu/nodları araştırıldı. Saptanan tüm mavi boyalı lenf nodu/nodları çıkartıldı. Çıkartılan mavi boyalı lenf nodları, SLN olarak frozen inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Grup I'de meme koruyucu cerrahi yapılacak hastalarda aksillada yapılacak olan ikinci kesi, gama prob ile en yüksek aktivitenin ölçüldüğü yerin cilt üzerindeki iz düşümünden yapıldı. Mastektomi yapılan hastalarda ise yine mastektomi kesisinin aksiler köşesinden aksillaya ulaşıldı. Aksilla gama probu ile taranarak aktivite tutan lenf nodu/nodları tespit edildi. Aktivite tutmuş lenf nodu/nodlarının aynı zamanda mavi boya ile boyanmış ya da boyanmamış olduklarının kaydı tutuldu. Mavi boya tutmuş lenf nodu/nodlarında da gama prob ile aktivite tutulumu arandı. Aktivite tutulumunun varlığı ve yokluğu kayıt edildi. Belirlenen sentinel lenf nodu/nodlarındaki aktivite tutulumu, gama prob ile hem aksilla içinde (*in vivo*) hem de aksilla dışında (*ex vivo*) ölçüldü. Gama prob ile aksilla tekrar tarandı ve çıkarılan SLN aktivitesinin 1/10'undan az aktivite tutulumu olduğunda başka sentinel lenf nodu olmadığı kararı verildi. Aksiller alan palpasyon ile tekrar kontrol edilerek işlem sonlandırıldı. Çıkartılan sentinel lenf nodları patoloji laboratuvarında frozen yöntemi ile incelendi. Frozen sonucunda metastaz tespit edilen hastalara aynı seansta aksiler lenf nodu diseksiyonu yapıldı.

SLN'nin Histopatolojik Değerlendirilmesi

Tüm hastaların SLN biyopsilerine intraoperatif olarak frozen kesit uygulandı. Çıkartılan sentinel lenf nodülleri frozen incelemede uzun eksenine paralel olacak bir kesi ile ikiye bölünerek incelendi. Lenf nodu boyutu 5 mm'den küçük olanlar bölünmeden incelendi. Her iki parça dondurularak 4-5 mikronluk, 4-6 kesit alındı. Kesitler Hemotoksilen Eozin (H&E) ile boyandı ve incelendi. Frozen inceleme sonucu metastatik (pozitif) veya reaktif (negatif) olarak verildi. Kesit pozitif ise aynı seansta ALND yapıldı. Frozenden arta kalan dokular %10'luk formaldehit takibinden sonra rutin işleme alındı. Frozen sonucu negatif olan lenf nodu örneklerinden 100 mikron aralıklarla kesitler yapıldı. H&E inceleme sonucu şüpheli olanlara pansitokeratin

ile immunhistokimyasal (İHK) inceleme yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, min-maks, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorovsimirnov testi ile kontrol edildi. Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya klinik olarak aksillada metastazı olmayan erken evre meme kanseri nedeniyle opere edilen 68 hasta dahil edildi. Grup I'de 27 hasta, grup II'de 41 hasta mevcuttu.

Grup I'de hasta yaşı ortalama 53.6 ± 11.2 olarak, grup II'de ortalama 59.3 ± 12.1 olarak tespit edilmiştir. Grup I'de VKİ değeri ortalama 27.3 ± 5.4 olarak, grup II'de 28.4 ± 4.5 olarak bulunmuştur. Grup I ve grup II'de hastaların yaşı, ağırlığı, boyu, VKİ değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de şikâyet süresi ortalama 4.1 ± 4.0 ay iken, grup II'de 3.6 ± 2.7 aydır. Grup I ve grup II'de şikâyet süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de 5 hastada (%18.5) ailede meme kanseri öyküsü varken grup II'de 6 hastada (%14.6) ailede meme kanseri öyküsü mevcuttu. Grup I ve grup II de aile öyküsü oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'deki hastaların %66.7'sinde grup II'deki hastaların %70.7'sinde doğum yapma öyküsü mevcuttu. Ortalama doğum sayıları grup I'de 3.1 ± 1.5 iken grup II'de 3.5 ± 1.8 idi. Grup I ve grup II'de doğum oranı, doğum sayısı ve ilk doğum yaşı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de ortalama emzirme süresi 47.1 ± 43 ay, grup II'de ortalama emzirme süresi 53.6 ± 33.3 aydır. Grup I ve grup II de emzirme oranı ve emzirme süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Grup I'deki hastaların menarş yaşı 13.5 ± 1.0 iken grup II'de 13.3 ± 1.3 idi. Grup I'de 10 hasta (%37) premenapozal, 17 hasta (%63) postmenapozal dönemdeydi. Grup II'de ise 11 hasta (%26.8) premenapozal, 30 hasta (%73.2) postmenapozal dönemde idi. Grup I ve grup II'de menapoz oranı ve menapoz yaşı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de hormon kullanım oranı %11.1, grup II'de %17.1 bulunmuştur. Grup I ve grup II'de hormon kullanım oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de ASA I, II, III oranları sırasıyla %14.8, %77.8, %7.4 iken grup II'de %17.1, %73.2, %9.8 idi. Grup I ve grup II de ASA dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Grup I'de 13 hastanın (%48.1) tümörü sağ memede, 14 hastanın (%51.9) tümörü sol memede idi. Grup II'de ise 13 hastanın (%31.7) tümörü sağ memede, 28 hastanın

(%68.3) tümörü sol memede idi. Grup I ve grup II'de taraf dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Ortalama tümör boyutu grup I'de 2.3 ± 0.9 mm, grup II'de 2.3 ± 0.9 mm idi. Grup I'de tümör grade dağılımları sırasıyla grade I, II, III için %7.4, %55.6, %14.8 iken grup II'de %17.1, %51.2, %7.3 idi. Grup I ve grup II'de tümör boyutu ve grade dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de lenfovasküler

invazyon varlığı 8 hastada (%29.6) görüldü, grup II'de lenfovasküler invazyon varlığı 14 hastada (%34.1) görüldü. Grup I'de perinöral invazyon varlığı 4 hastada (%14.8) görüldü, grup II'de perinöral invazyon varlığı 7 hastada (%17.1) görüldü. Grup I ve grup II'de lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 1: Her iki gruptaki hastaların özelliklerine göre istatistiksel sonuçlar (yaş, VKİ, şikâyet süresi, aile öyküsü, doğum ve emzirme öyküsü)

	Grup I						Grup II						p
	Ort.±s.s./n-%		Med (Min-Maks)				Ort.±s.s./n-%		Med (Min-Maks)				
Yaş	53.6	± 11.2	54	36	-	77	59.3	± 12.1	57	38	-	86	0.089
Ağırlık (kg)	71.4	± 15.1	67	49	-	100	75.0	± 11.8	75	54	-	120	0.216
Boy (cm)	160.3	± 6.4	160	150	-	180	161.7	± 4.9	160	150	-	174	0.170
VKİ	27.3	± 5.4	26	18	-	39	28.4	± 4.5	29	18	-	44	0.242
Şikâyet Süresi (ay)	4.1	± 4.0	3	1	-	15	3.6	± 2.7	3	1	-	12	0.844
Aile Öyküsü	Yok	22	81.5%				35	85.4%				0.670	
	Var	5	18.5%				6	14.6%					
Doğum	Yok	9	33.3%				12	29.3%				0.723	
	Var	18	66.7%				29	70.7%					
Doğum Sayısı	3.1	± 1.5	3	1	-	7	3.5	± 1.8	3	2	-	9	0.564
İlk Doğum Yaşı	22.9	± 5.0	22	17	-	33	21.7	± 5.9	20	16	-	48	0.352
Emzirme	Yok	10	37.0%				13	31.7%				0.629	
	Var	17	63.0%				28	68.3%					
Emzirme Süresi (Ay)	47.1	± 43.0	36	7	-	150	53.6	± 33.3	48	3	-	120	0.323

VKİ: Vücut kitle indeksi, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Östrojen reseptör pozitifliği grup I'de %85.2 iken grup II'de %70.7 idi. Progesteron reseptör pozitifliği grup I'de %77.8 iken grup II'de %63.4 idi. CERB-2 reseptör pozitifliği grup I'de %55.6 iken grup II'de %26.8 idi. Grup I ve grup II'de östrojen pozitiflik oranı ve progesteron pozitiflik oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de CERB-2 pozitiflik oranı grup II'den anlamlı olarak daha yüksekti.

Grup I'deki hastaların 22'sinde (%81.5) invaziv duktal karsinom, 2'sinde (%7.4) invaziv lobuler karsinom, 1 tanesinde (%3.7) mikst tümör, 1 tanesinde (%3.7) metaplastik karsinom, 1 tanesinde (%3.7) müsinöz karsinom mevcuttu. Grup II'deki hastaların 28'inde (%68.3) invaziv duktal karsinom, 6'sında (%14.6) invaziv lobuler karsinom, 4 tanesinde (%9.8) mikst tümör, 3 tanesinde (%7.3) müsinöz karsinom mevcuttu. Tümör yerleşim yeri grup I'de 2 hastada (%7.4) alt dış kadranda, 2 hastada (%7.4) alt iç kadranda, 2 hastada (%7.4) subareolar bölgede, 2 hastada (%7.4) üst iç kadranda ve 19 hastada (%70.4) üst dış kadrandıydı. Grup II'de ise 4 (%9.8) hastada alt dış kadranda, 6 hastada (%7.3) alt iç kadranda, 6 hastada (%14.6) subareolar bölgede, 2 hastada (%4.9) üst iç kadranda, ve

26 hastada (%63.4) üst dış kadrandıydı.

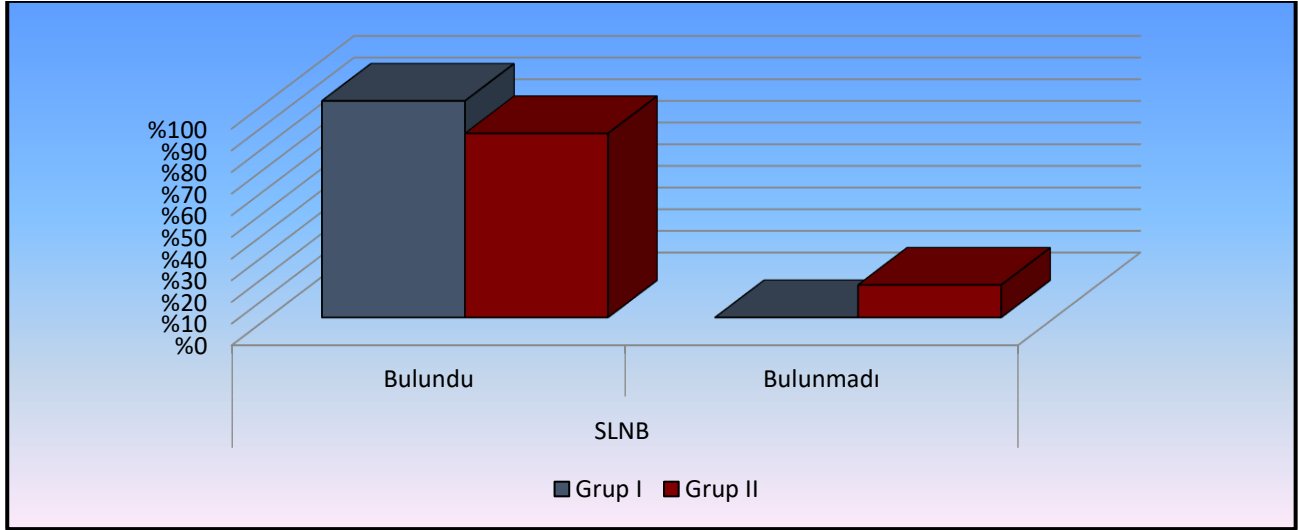
Grup I'deki hastaların T evrelerine göre oranları T1 için %33.3 iken T2 için %59.3 idi. Grup II'deki hastaların T evrelerine göre oranları T1 için %36.6 iken T2 için %56.1 idi.

Grup I'de 6 hastaya (%22.2), grup II'de ise 4 hastaya (%9.8) daha önce eksizyonel biyopsi yapılmıştı. Grup I'deki 5 hastaya (%18.5) mastektomi, 21 hastaya (%77.8) MKC yapıldı. Grup II'de ise 19 hastaya (%46.3) mastektomi, 21 hastaya (%51.2) MKC yapıldı. Her iki grupta birer hastaya memeye müdahale yapılmadan sadece SLNB yapıldı.

Grup I'de 27 hastaya kombine yöntemle SLNB yapıldı. Tüm hastalarda (%100) SLN başarıyla tespit edildi. Grup II'de ise 41 hastaya SLNB yapıldı ve 6 hastada (%14.6) SLN bulunamadı ve SLN tespit etme oranı %85.4 olarak bulundu (Şekil 1). Toplamda SLN tespit etme oranı %91.1 olarak bulundu. SLN tespit etmede grup I'de uygulanan kombine yöntem, grup II'de uygulanan metilen mavisi yöntemine göre istatistiksel olarak ($p=0.037$) daha başarılı bulunmuştur. SLN tespit edilemeyen 6 hastaya ALND yapıldı. Bu 6 hastanın 4 tanesinde diseke edilen aksiller lenf nodlarında metastaz

saptanmadı. Grup I'de frozen sonucunda metastaz tespit edilemeyen hastaların tamamında parafin incelemede de metastaz tespit edilmemiş olup frozen inceleme için yanlış negatiflik oranı %0 olarak bulunmuştur. Grup II'de ise frozen inceleme sonucunda metastaz tespit

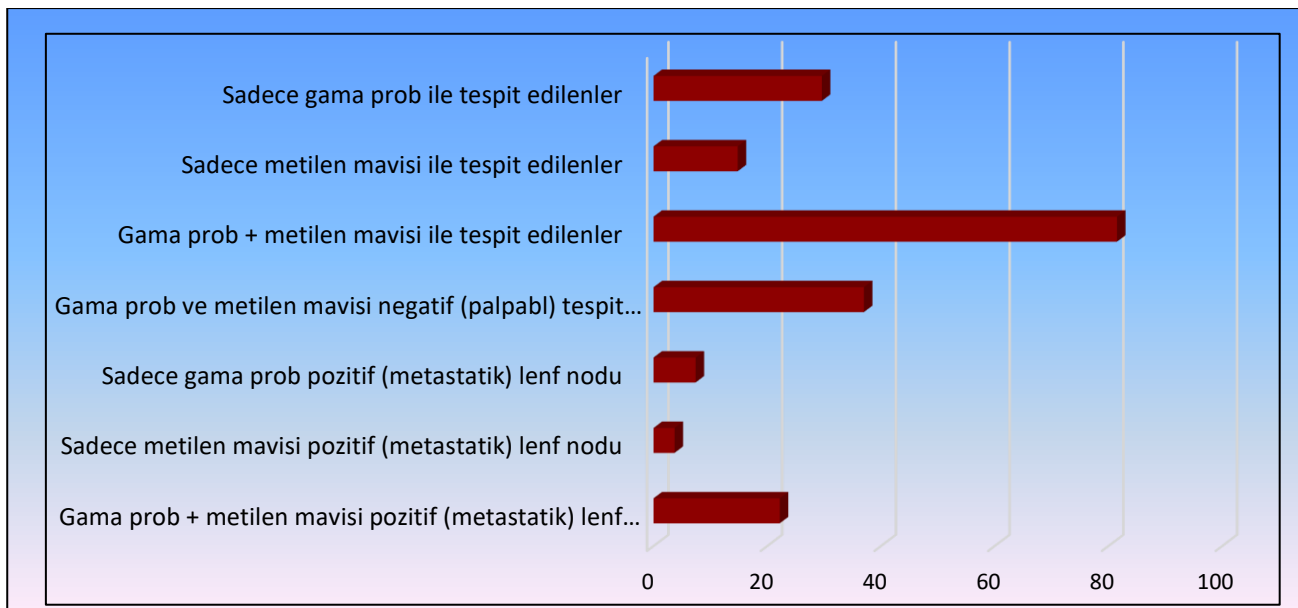
edilmeyen hastalardan 1 tanesinde parafin incelemede metastaz (mikrometastaz) tespit edilmiş olup frozen inceleme için yanlış negatiflik oranı %2.4 olarak bulunmuştur.



Şekil 1: Gruplara göre sentinel lenf nodu tespit etme oranları

Grup I'de 27 hastaya kombine yöntemle SLNB yapıldı. 19 hastaya (%70.4) operasyondan önceki gün, 8 hastaya da operasyon sabahı (%29.6) radyokolloid işaretleme yapıldı. Grup I'deki tüm hastalarda kombine yöntem uygulanarak SLN tespit edilmiş ve tespit edilme oranı %100 olarak bulunmuştur. 27 hastada toplam çıkartılan lenf nodu sayısı 66 idi. Ortalama 2.4 adet SLN çıkartıldı. 8 hastada (%29.6) toplam 10 lenf nodu metilen mavisi ile boyanmayıp sadece gama prob ile sıcak olarak tespit edildi. 4 hastada (%14.8) toplam 4 lenf nodu gama prob ile soğuk iken sadece metilen mavisi ile tespit edildi. 22

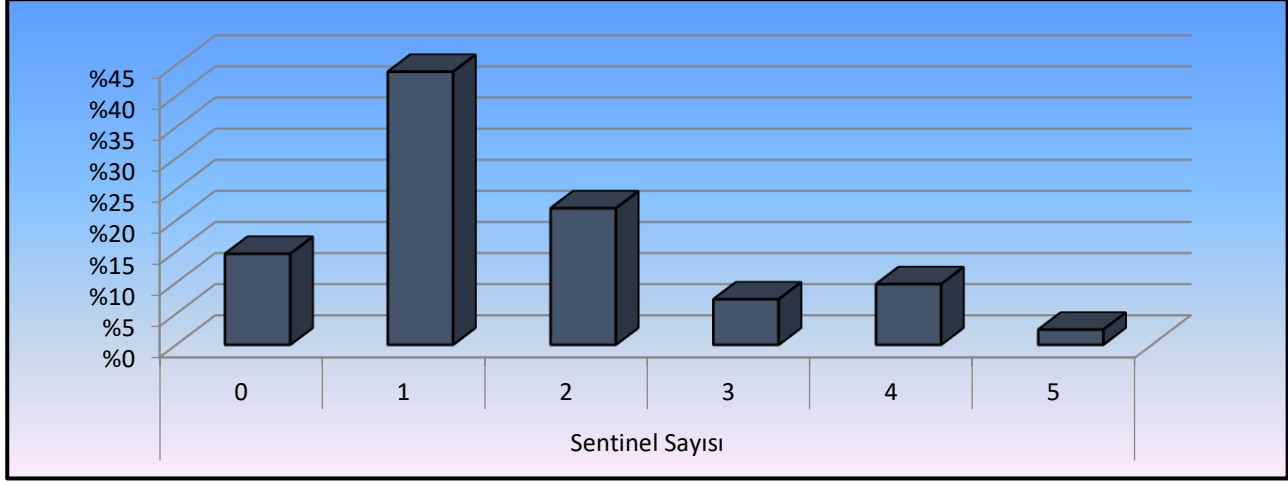
hastada (%81.5) toplam 40 lenf nodu hem metilen mavisi ile boyandı hem de gama prob ile sıcak aktivite alındı. Ayrıca 10 hastada (%37) metilen mavisi ile boyanmayan ve gama prob ile sıcak aktivite alınamayan toplam 12 palpabl lenf nodu da eksize edildi. 10 hastada toplam 14 lenf nodunda metastaz tespit edildi. Bu hastalardan bir tanesinde gama prob ile soğuk, metilen mavisi ile boyanmayan (palpabl) lenf nodunda metastaz tespit edildi. Bu hastalara ALND yapıldı. Grup I'de SLN pozitiflik oranı %37 olarak bulunmuştur (Şekil 2).



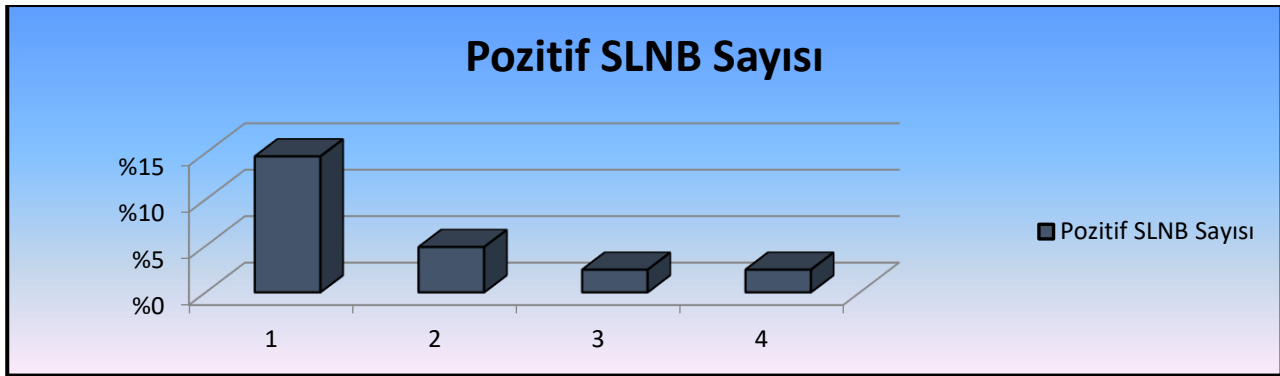
Şekil 2: Grup I'de sentinel lenf nodu tespit ve pozitiflik oranları dağılımı

Grup II’de 41 hastaya sadece mavi boya yöntemiyle SLNB yapıldı. 6 hastada SLN tespit edilemedi ve SLN tespit etme oranı %85.3 bulunmuştur. 41 hastada toplam çıkartılan lenf nodu sayısı 66 idi. Ortalama 1.6 adet SLN çıkartıldı. 10 hastada (%24.4) toplam 17 adet lenf nodunda metastaz tespit edildi ve bu hastalara ALND

yapıldı. Grup II’de SLN pozitiflik oranı %24.4 olarak bulunmuştur. Bir hastada perop frozonda metastaz görülmemesine rağmen parafin incelemede metastaz görülmüş ve yanlış negatiflik oranı %2.4 bulunmuştur (Şekil 3-4).



Şekil 3: Grup II’de sentinel lenf nodu tespit oranları dağılımı



Şekil 4: Grup II’de sentinel lenf nodu pozitiflik oranları dağılımı

Grup I’de çıkartılan SLN’de metastaz tespit edilen 10 hasta ve cerrah tarafından ALND önerilen bir hasta olmak üzere 11 hastaya (%40.7) ALND yapıldı. Bu hastalarda aksilladan diseke edilen ortalama 16.2 lenf nodundan ortalama 3.7’sinde metastaz tespit edildi. Grup II’de metastaz tespit edilen 10 hasta ve SLN bulunamayan 6 hasta olmak üzere 16 hastaya (%39) ALND yapıldı. Bu hastalarda aksilladan diseke edilen ortalama 17.4 lenf nodundan ortalama 4.8’inde metastaz tespit edildi.

TARTIŞMA

Meme kanserinde uygulanacak tedavi protokolünün seçiminde ve prognozun belirlenmesinde en önemli faktör aksiller lenf nodlarının durumudur. Bundan dolayı aksilla diseksiyonu, meme kanserinin doğru olarak evrelendirilmesinde ve uygulanacak adjuvan tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Histolojik

incelemede aksiller lenf nodlarında saptanan metastatik tutulum primer meme kanserli hastalarda en güçlü prognostik faktördür (10,16,20,21).

Günümüzde meme cerrahisinde ALND aksiller evreleme, lokal kontrolün sağlanması ve genel sağ kalımın artırılması amacıyla yapılmaktadır (22). Ancak aksiller lenf nodu diseksiyonunun yapılan çalışmalarla kanıtlanmış seroma, lenfödem, sinir yaralanması, omuz hareketi kısıtlılığı, kronik ağrı gibi komplikasyonlarından kaçınmak amacıyla aksillaya yönelik sınırlı cerrahi kavramı cerrahlar arasında hızla kabul görmüştür (15).

Sentinel lenf nodu biyopsisi aksillanın yüksek kesinlikle değerlendirilmesi için, ALND’nin neden olduğu morbiditeden büyük ölçüde kaçınılmasını sağlayabilecek bir yöntemdir (23). Günümüzde artık birçok merkezde aksillada palpabl lenf nodu bulunmayan, tümör boyutu 5 cm veya altında olan

hastalara komplet aksilla diseksiyonu yerine sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmaktadır (16,24).

SLNB ile aksillayı doğru olarak evrelendirmek mümkün olmaktadır. ALND'nun yalancı negatiflik oranı %2-3, SLNB'nin yalancı negatiflik oranı %2-5 arasındadır (25). Aksiller evrelemede SLNB'ye ek incelemeler de araştırılmıştır. Khout ve arkadaşların preoperatif aksilla değerlendirmesini amaçladıkları 228 vakalık çalışmalarında tüm hastalara aksiler USG yapmış ve sonuçları U1'den (normal) U5'e (malign) sınıflamışlar. U3, U4 ve U5 grubundaki hastalara ince iğne aspirasyonu yapılmış, U4 ve U5 hastalarına İİA sonucu ne olursa olsun ALND yapılmış. U1 ve U2 hastalarına SLNB yapılmış sonucunda metastaz tespit edilenlere ALND yapılmış. U3 hastalarına İİAB yapılmış ve sonuçları C1'den (tanı için yetersiz) C5'e (malign) sınıflandırılmış. C1-2-3 gruplarına SLNB yapılmış ve sonucunda metastaz tespit edilenlere ALND yapılmış. C4-5 grubuna direkt ALND yapılmış. 228 vakanın 49'unda metastaz tespit edilmiş, bu 49 hastanın 30'u (%61.2) aksiler USG ile U3, U4, U5 olarak tespit edilmiş. Üç yöntem birlikteliğinde (SLNB, aksiller USG ve İİAB) tüm hastalarda doğruluk oranı %91.6 bulunmuştur (26). Gilani ve arkadaşlarının meme kanserli ve aksiler lenf noduna ince iğne biyopsisi yapılan 46 hastanın değerlendirildiği çalışmalarında 22 hastada (%47.8) doğru pozitiflik, 7 hastada (% 15.2) doğru negatiflik, 2 hastada (% 4.3) yanlış negatiflik ve 5 hastada (%11) yanlış pozitiflik tespit edilmiş. 10 hasta (%21.7) nondiagnostik olarak değerlendirilmiş. Yanlış pozitif 5 hastanın neoadjuvan kemoterapi sonrası gerilediği, yanlış negatif 2 hastada (%4.3) ise mikrometastaz görüldüğü belirtilmiş. Sensivite %91.7, spesifite %100, pozitif prediktif değer %100 bulunmuş. Çalışmada aksiller lenf noduna ince iğne biyopsisi yapılması minimal invaziv, güvenilir, uygun maliyetli ve %93.5 tanı doğruluğu olan bir prosedür olarak tanımlanmıştır (27).

Neoadjuvan tedavi gören hastalarda SLNB'nin uygulanabileceği belirtilmektedir. Boughey ve arkadaşları tarafından yapılan ACOSOG Z1071 çalışmasında, klinik olarak N1 olup neoadjuvan tedavi gören 649 hastaya SLNB kombine teknikle yapılmış ve sonrasında ALND yapılmış. 46 hastada (%7.1) SLN tespit edilememiş, 78 hastada (%12) sadece bir SLN çıkarılmış. Kalan 525 hastada 2 ya da daha fazla SLN eksize edilmiş ve bunların 215'inde aksilla piyesinde hiç tümör tespit edilmemiş ve komple nodal gerileme %41 bulunmuş. 39 hastada SLN'de metastaz tespit edilmemiş ancak ALND spesimeninde metastaz görülmüş olup yanlış negatiflik oranı %12.6 bulunmuştur (28). Sezer ve arkadaşları lokal ileri meme kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi gören hastalara SLNB yaptıkları çalışmaları sonucunda uygun hasta grubunda meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu biyopsisi

yapılabileceğini belirtmişlerdir (29). Bizim çalışmamızda neoadjuvan tedavi gören hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır. Ancak neoadjuvan tedavinin SLNB için bir engel olmadığını düşünüyoruz. SLNB'de intratümöral, peritümöral ve intradermal olmak üzere üç farklı enjeksiyon yeri tarif edilmiştir. Lin ve arkadaşlarının intradermal radyokolloid enjeksiyonu ile peritümöral radyokolloid enjeksiyonu ve peritümöral mavi boya enjeksiyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında intradermal radyokolloid enjeksiyonu yöntemi ile SLN tespit etme oranı %97, peritümöral radyokolloid enjeksiyonu yöntemi ile SLN tespit etme oranı %78, peritümöral mavi boya enjeksiyonu yöntemiyle SLN tespit etme oranı %83 olarak bulunmuş ve intradermal radyokolloid enjeksiyonu yönteminin SLN tespitinde daha başarılı olduğunu tespit etmişlerdir (30). Caruso ve arkadaşlarının çalışmasında periareolar enjeksiyon yöntemiyle SLN tespit etme oranı %99.6, peritümöral enjeksiyon yöntemi ile SLN tespit etme oranı %99.4 olarak bulunmuştur (31). Bizim çalışmamızda metilen mavisi enjeksiyonu tüm hastalarda subareolar bölgeye yapıldı. Radyokolloid enjeksiyonu ise daha önce eksizyonel biyopsi yapılmış hastalara, tümörü net palpe edilemeyen hastalara ve aksiler kuyruk yerleşimli tümörü olan hastalara subareolar, diğer hastalara ise peritümöral yapıldı. Toplamda SLN tespit etme oranı %91.1 olarak bulundu. Sentinel lenf nodu tespit etme amacıyla mavi boya yöntemi, radyokolloid yöntem ve kombine yöntem olmak üzere üç farklı yöntem kullanılmaktadır. Kombine yöntem SLN bulma oranını %70'lerden %98'lere yükseltmiş ve yanlış negatiflik oranını düşürmüştür (16). Son yıllarda indosiyanın yeşili kullanılarak da sentinel lenf nodları etkili olarak tespit edilmektedir (32). Bizim çalışmamızda bir gruba sadece mavi boya yöntemi, diğer gruba ise kombine yöntem uygulanarak SLNB yapıldı. Sadece mavi boya yöntemi ile SLNB yapılan 41 hastanın 35'inde SLN tespit edilmiş ve SLN tespit etme oranı %85 olarak bulunmuştur. SLN tespit edilemeyen 6 hastaya ALND yapılmış ve histopatolojik inceleme sonrası bu 6 hastanın sadece 2 tanesinde aksiller lenf nodlarında metastaz tespit edilmiştir. Diğer 4 hastanın aksilladan diseke edilen lenf nodlarında histopatolojik inceleme sonrasında metastaz görülmemiş olup hastalara gereksiz ALND yapılmıştır. Bu grupta bir hastanın peroperatif frozen incelemesinde metastaz görülmemiş olup parafin incelemede metastaz tespit edilmiştir, yanlış negatiflik oranı %2.4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kombine yöntemle SLNB yapılan 27 hastanın tamamında SLN tespit edilmiş ve SLN tespit etme oranı %100 olarak bulunmuştur. Bir hastada SLNB sonrası çıkartılan lenf nodlarında metastaz görülmezken mastektomi spesimeninde tespit edilen ve çıkartılan intramamarian lenf nodunda mikrometastaz tespit edilmiştir. Bu

hastada tümör sol meme alt dış kadranda lokalizeydi. Kombine yöntemle SLNB yapılan grupta SLN'de metastaz tespit edilen hastalar içerisinde 2 hastada metastatik lenf nodlarında sadece radyokolloid madde ile tutulum izlenirken mavi boya ile boyanma tespit edilmemiştir. Kombine yöntem SLN tespitinde mavi boyaya üstün bulunmuş ve gereksiz ALND yapılmasını önlemiştir.

Mavi boya yöntemiyle SLN tespitinde alerjik reaksiyonlar görülebilmektedir. Thevarajah ve arkadaşları izosülfan mavisini kullanımı ile alerjik reaksiyon gelişme oranını %1-3 olarak bildirmişler ve izosülfan mavisini yerine metilen mavisini kullanılması durumunda SLN'nun bulunma oranının aynı olmakla birlikte daha az alerjik reaksiyon geliştiğini ve SLNB metilen mavisinin izosülfan mavisine alternatif olabileceğini belirtmişlerdir (33). King ve arkadaşlarının çalışmasında izosülfan mavisine karşı alerjik reaksiyon oranını %1.8 olarak bulmuşlardır (34). Perenyei ve arkadaşlarının çalışmasında izosülfan mavisinin daha anafektajenik olarak bulunmuştur (35). Bizim çalışmamızda tüm hastalara mavi boya olarak metilen mavisini uygulanmış olup hastaların hiçbirinde alerjik reaksiyon gelişmemiştir. Kombine gruptaki bir hastada yara yerinde lokal nekroz gelişmiştir.

Yapılan çalışmalarda çıkartılan SLN sayıları değişik olmakla birlikte ortalama 2.5'dir. Schrenk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada iki veya daha fazla SLN çıkartılanlarda yanlış negatiflik oranı, yalnızca bir adet çıkartılanlardan daha düşük bulunurken, 3'ten fazla SLN çıkartmanın doğruluk oranını artırmadığı belirtilmiştir (36). Coyal ve arkadaşlarının çalışmalarında yanlış negatiflik oranı tek lenf nodu çıkartılanlarda %10.3 iken, daha fazla lenf nodu çıkartılanlarda %1 olarak tespit edilmiştir (37). Bizim çalışmamızda sadece mavi boya yöntemiyle SLNB yapılan hastalarda ortalama 1.6 SLN çıkartıldı, SLN pozitiflik oranı %24.4 bulunmuştur. Kombine yöntemle SLNB yapılan hastalarda ortalama 2.4 SLN çıkartılmış ve SLN pozitiflik oranı % 37 olarak bulunmuştur. Kombine yöntem ile mavi boyaya oranla daha fazla lenf nodu çıkarıldığı, böylece daha yüksek oranlarda pozitif SLN tespit edildiği görülmüştür.

SLN'nin intraoperatif değerlendirilmesinde, frozen kesit ve sitolojik incelemenin doğruluk oranları birbirine yakındır ve %80 ile %99 arasında değişmektedir. Yanlış negatiflik oranları frozen kesit için %9-52, sitolojik inceleme için %5-70 olarak bildirilmektedir (38,39). Bizim çalışmamızda tüm hastalara intraoperatif incelemede frozen kesit inceleme yöntemi kullanıldı. Toplam 68 hastalık çalışmamızda sadece metilen mavisini yöntemi ile SLNB yapılan bir hastanın perop frozen incelemesinde metastaz görülmemiş, sonrasında yapılan parafin incelemesinde metastaz tespit edilmiştir. Metilen mavi grubunda frozen incelemenin yanlış

negatiflik oranı %2.4 olarak bulunmuş, tüm hasta grubunda frozen incelemenin yanlış negatiflik oranı %1.4 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, erken evre, klinik aksilla negatif meme kanserlerinde sentinel lenf nodu tespit etmede radyokolloid madde ve mavi boyanın birlikte kullanıldığı kombine yöntem sadece mavi yöntemine üstün bulunmuştur. Kombine yöntem ile sentinel lenf nodu yüksek doğrulukta bulunmakta ve hastalara gereksiz aksiler lenf nodu diseksiyonu yapılmamaktadır. Bu sayede hastalarda aksiler lenf nodu diseksiyonuna bağlı komplikasyonlar görülmemektedir. Kombine yöntemle yapılan sentinel lenf nodu biyopsisinde çıkartılan lenf nodu sayısı sadece mavi boya yönteminden fazla olduğu için yanlış negatiflik oranı da azalmaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/Planlama: NŞ, SK; Analiz/Yorum: NŞ, İG, SB; Veri Sağlama: NŞ, İG, SB; Yazım: NŞ, SK, HA; Gözden Geçirme ve Düzeltme: NŞ, SK, İG, SB, HA; Onaylama: SK, HA.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmada hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: 2014/09/31 Tarih:14/07/2014).

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
3. Halsted WS. I. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894;20(5):497-555.
4. Halsted WS. I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907;46(1):1-19.
5. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer.* 1948;2(1):7-13.
6. Auchincloss H. Modified radical mastectomy: Why not?. *Am J Surg.* 1970;119(5):506-509.
7. Fisher B, Wolmark N, Fisher ER, Deutsch M. Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer: Surgical, pathological, and radiation considerations. *World J Surg.* 1985;9(5):692-698.
8. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-1241.
9. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227-1232.

10. Ozmen V (Ed). Meme Hastalıkları Federasyonu, Meme Hastalıkları Kitabı, İstanbul, Güneş Tıp Kitabevi, 2012:3-385.
11. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456-466.
12. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392-399.
13. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220(3):391-401.
14. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996;276(22):1818-1822.
15. Latosinsky S, Dabbs K, Moffat F. Evidence-Based Reviews in Surgery Group. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons evidence-based reviews in surgery. 27. Quality-of-life outcomes with sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in patients with operable breast cancer. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. *Can J Surg*. 2008;51(6):483-485.
16. Uras C (Ed). Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi. İstanbul. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007:45-67.
17. Sadeghi R, Alesheikh G, Zakavi SR, et al. Added value of blue dye injection in sentinel node biopsy of breast cancer patients: Do all patients need blue dye?. *Int J Surg*. 2014;12(4):325-328.
18. Díaz Brito JA, Navarrete SV, Muñoz JA, et al. Sentinel node biopsy in early breast cancer at the Hospital Comarcal La Linea (Spain). *Ecancermedicalscience*. 2013;7:353.
19. Koukouraki S, Sanidas E, Askoxilakis J, et al. Is there any benefit from sentinel lymph node biopsy using the combined radioisotope/dye technique in breast cancer patients with clinically negative axilla? *Nucl Med Commun*. 2009;30(1):48-53.
20. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-187.
21. Moreth M, Herröder N, Hödl P, et al. Clinical axillary staging in breast cancer patients using ultrasound imaging. *Breast Care (Basel)*. 2024;19(3):149-154.
22. Pepels MJ, Vestjens JH, de Boer M, et al. Models predicting non-sentinel node involvement also predict for regional recurrence in breast cancer patients without axillary treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(12):1351-1357.
23. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg*. 2008;95(3):302-309.
24. Liu YS, Zhang LS, Ma F, Guo BL. The surgical management of axillary lymph node disease in breast cancer patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2024;62(8):731-736.
25. Keshtgar MR, Baum M. Axillary dissection over the years: Where to from here?. *World J Surg*. 2001;25(6):761-766.
26. Khout H, Richardson C, Toghyan H, Fasih T. The role of combined assessment in preoperative axillary staging. *Ochsner J*. 2013;13(4):489-494.
27. Gilani SM, Fathallah L, Al-Khafaji BM. Preoperative fine needle aspiration of axillary lymph nodes in breast cancer: Clinical utility, diagnostic accuracy and potential pitfalls. *Acta Cytol*. 2014;58(3):248-254.
28. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-1461.
29. Sezer A, Alas RC, Cicin I, et al. Breast conserving surgery and sentinel lymph node biopsy in locally advanced breast cancer: Single Center Experience. *Balkan Med J*. 2011; 28: 138-142.
30. Lin KM, Patel TH, Ray A, et al. Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. *J Am Coll Surg*. 2004;199(4):561-566.
31. Caruso G, Cipolla C, Costa R, et al. Lymphoscintigraphy with peritumoral injection versus lymphoscintigraphy with subdermal periareolar injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Acta Radiol*. 2014;55(1):39-44.
32. Yadav SK, Bharath S, Sharma D, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of fluorescein-guided sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;206(1):19-30.
33. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2005;189(2):236-239.
34. King TA, Fey JV, Van Zee KJ, et al. A prospective analysis of the effect of blue-dye volume on sentinel lymph node mapping success and incidence of allergic reaction in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(5):535-541.
35. Perenyi M, Barber ZE, Gibson J, Hemington-Gorse S, Dobbs TD. Anaphylactic reaction rates to blue dyes used for sentinel lymph node mapping: Systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2021;273(6):1087-1093.
36. Schrenk P, Rehberger W, Shamiyeh A, Wayand W. Sentinel node biopsy for breast cancer: Does the number of sentinel nodes removed have an impact on the accuracy of finding a positive node? *J Surg Oncol*. 2002;80(3):130-136.
37. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC) Trialists Group. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2005;92(4):438-442.
38. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer*. 2003;39(12):1654-1667.
39. Sauer T, Engh V, Holck AM, et al. Imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer. Experience with rapid, intraoperative diagnosis and primary screening by cytotechnologists. *Acta Cytol*. 2003;47(5):768-773.