

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

MEME KANSERLİ HASTALARDA İZOSULFAN BLUE ENJEKSİYONU
SONRASI SENTİNEL LENF NODUNUN BULUNMASINDA MASAJ
GEREKLİ MİDİR?

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sezgi EREL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Teoman COŞKUN

Manisa, 2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde sonsuz emeği geçen hocalarım, Prof. Dr. Teoman Coşkun'a, Prof. Dr. Yamaç Erhan'a, Prof. Dr. Hasan Aydede'ye, Prof. Dr. Yavuz Kaya'ya, Prof. Dr. Eray Kara'ya, Doç. Dr. İlhami Solak'a, Dr. Öğr. Üyesi Semra Tutcu Şahin'e teşekkürü borç bilirim. Ayrıca Doç.Dr. Necmettin Güvence'ye ve aramızdan çok erken ayrılan Doç.Dr. Aslan Sakarya'ya da en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bütün eğitim ve öğrenim hayatım boyunca bana yol gösteren ve her zaman arkamda olan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, bu günlere gelmemi sağlayan, annem, babam ve kardeşime minnetlerimi sunarım.

Asistanlık hayatıma devam etmemi sağlayan ve hedeflerimden vazgeçmemem için beni hep destekleyen, unuttuğum anlarda neden bu mesleği seçtiğimi hatırlatan, bütün zorluklara rağmen her zaman yanımda olan eşime çok teşekkür ederim. O olmadan bu süreci tamamlayamazdım.

Ve asistanlık hayatımın yarısında bana eşlik etmeye başlayan, en kıymetli zamanlarında daha fazla yanında olamadığım için her gün üzüldüğüm canım oğluma, bu kadar erken yaşta bu kadar anlayışlı olduğu için teşekkür ederim, sevgiyle kucaklarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Memenin embriyolojik gelişimi	3
2.2.Meme anatomisi	3
2.2.1.Memenin kanlanması	4
2.2.2.Memenin Lenfatik drenajı	4
2.2.3.Memenin innervasyonu.....	4
2.2.4.Meme koşuluğundaki kaslar	4
2.3. Aksilla anatomisi	5
2.4. Lenf nodu anatomisi	5
2.5. Meme kanseri	6
2.5.1. Epidemiyoloji	6
2.5.2.Meme kanseri risk faktörleri	6
2.5.2.1. Değiştirilemeyen faktörler	7
2.5.2.2. Değiştirilebilir faktörler	10
2.5.3.Meme kanseri sınıflaması	11
2.5.3.1. Histolojik sınıflama	11
2.5.3.2. Moleküler sınıflama	11
2.5.4. Evreleme derecelendirme	13
2.5.4.1. TNM evrelemesi	14
2.5.4.2. Histolojik derecelendirme	17
2.5.4.3. Prognostik belirteçler	18
2.5.5. Tedavi stratejileri	19
2.5.5.1.Ameliyat	19
2.5.5.2. Kemoterapi	19
2.5.5.3. Radyoterapi	19
2.5.5.4. Endorinal (Hormonal) Tedavi	20
2.5.5.5. Biyolojik tedavi	20

2.6. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB).....	21
2.6.1. SLNB endikasyonları	21
2.6.2. Tartışmalı durumlar.....	22
2.6.2. İnternal mammary lenf nodlarının ve diğer aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesi	24
III. GEREÇ ve YÖNTEM	26
IV. BULGULAR	30
V. TARTIŞMA	41
VI. SONUÇ.....	45
VII. ÖZET	46
VIII. İNGİLİZCE ÖZET.....	48
IX. KAYNAKLAR	50

1.GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık teşhis edilen kanserdir. Her yıl teşhis edilen kanserlerin onda birinden fazlasını oluşturmaktadır (1). Dünyada kadınlar arasında kanserden ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir (1). Erken meme kanseri hastalarının çoğu asemptomatiktir ve tarama mammografisi sırasında teşhis edilir (1). Lokal olarak ilerlemiş hastalık peau d'orange, açık ülserasyon veya göğüs duvarında fiksasyon ile kendini gösterebilir (1).

Meme kanseri hastalarında, aksiller lenf nodu durumu, adjuvan tedavi ihtiyacını ve prognozu belirlemek için önemli bir göstergedir (2). Klinik olarak lenf nodu metastazı saptanmayan erken evre meme kanserli hastalarda, aksiller lenf nodları tutulumunun değerlendirilmesinde, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) aksiller diseksiyonun yerini almıştır (3). SLNB, artık meme kanserinde rutin olarak uygulanan ve daha az invaziv cerrahi prosedürlerin uygulanmasını sağlayan bir tekniktir (4).

Sentinel lenf nodu, spesifik bir organın lenfatik akışının drene olduğu ilk lenf nodudur (5). Sentinel lenf nodunun tespitinde birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. En sık kullanılan yöntemlerden bir tanesi mavi boyadır. Boyanın enjekte edildiği bölgeye nazikçe masaj yapılması, birkaç dakika boyunca boyanın aksillaya doğru lenfatik akışını iyileştirebilir ve sentinel lenf nodunun tespit oranını artırabilir (6). Ancak meme masajının tümör hücrelerinin yayılma ihtimalini artırabileceği gibi gerçekten gerekli olup olmadığı da tartışılmaktadır (6). Rosser, sentinel lenf nodunun lokalizasyonunu bulmak için enjekte edilen madde sonrası yapılan meme masajının okkult mikrometastazlara neden olabileceğini öne sürmüştür (7). Ayrıca Shenoy ve ark. yaptıkları çalışmada mavi boya enjeksiyonu sonrası yapılan masajın sentinel lenf nodunu bulma oranına bir katkısı olmadığını ileri sürmüşlerdir (8).

Sentinel lenf nodunu bulmak için meme masajı gerçekten gerekli olmuyorsa, masajın neden olabileceği tümör hücre yayılımı ve masaj nedeniyle ortaya çıkan zaman kaybının önüne geçilmesi mümkün olacaktır.

Bu prospektif çalışmada hipotezimiz, mavi boya ile sentinel lenf nodunu bulma oranları açısından meme masajı yapılan ve yapılmayan gruplar arasında bi fark olmayacağı yönündedir.

Çalışmada amacımız sentinel lenf nodunu saptamada masajın gerçekten gerekli olup olmadığını araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Fetal gelişimin 5. veya 6. haftasında embriyoda kalınlaşmış ektodermden iki ventral band belirginleşir. Pek çok memelide memeler, ön kolların hizasından arka uzuvların hizasına kadar uzanan süt çizgileri boyunca gelişir. İnsan embriyosunda bu çizgi çok belirgin değildir. Pektoral bölgede devam edebilen doku dışındakiler kısa sürede yok olurlar. Ektoderm içeriye doğru büyüyerek mezenkim içerisinde primer doku tomurcuğu oluşturur ve memeler gelişir. Primer tomurcuk 15-20 adet sekonder tomurcuğun gelişimini başlatır. Sekonder tomurcuklardan epitelyal kordlar gelişir ve çevre mezenkim içerisine genişler. Mammaryan çukura açılan laktiferöz duktuslar gelişir. Bebeklik döneminde mezenkimin proliferasyonu sonucu mammaryan çukur meme başına dönüşür. Meme kadında puberte dönemine kadar gelişmemiş olarak kalır. Pubertede over kaynaklı östrojen ve progesterona bağlı olarak epitelyal ve bağ dokusu elemanları proliferer olur ve meme dokusu genişler. Ancak memeler gebeliğe kadar gelişimini tamamlamaz (9).

2.2. MEME ANATOMİSİ

Memenin büyük bir kısmı glandüler ve yağlı dokulardan oluşur. Glandüler ve yağlı doku bireyler arası fark gösterir. Yağlı dokunun glanda oranı; yaşa, doğuma, menopoz ve gebelik durumuna bağlı olarak değişir. Menapoz başlangıcında östrojen seviyelerindeki düşüş, glandüler dokuda azalmaya ve yağ dokusunda artışa sebep olur. Pektoralis majör kası, yaşamın erken dönemlerinde ikinci kottan altıncı kota uzanır ancak meme olgunlaşıp sarktıkça altıncı kotların altına kadar uzayabilir ve memenin tabanını oluşturur. Meme, Cooper bağları ile pektoralis majör fasyasına sabitlenir. Ancak bu bağlar esnektir ve memede hareketlere izin verir. Çoğu kadında, Cooper bağları zamanla ve yaşla birlikte gerilir. Yerçekimi nedeniyle memenin alt kutbu üst kutbundan daha dolgundur. Spence kuyruğu memenin yan kenarlarında aksillaya uzanır. Genç kadınlarda meme ucunun yeri, dördüncü kot düzeyinde meme altı kıvrımının hemen üstünde ve midklaviküler çizginin hemen lateralinde bulunur (10).

2.2.1. MEMENİN KANLANMASI

Meme derisinin beslenmesini subdermal pleksus sağlar, bu pleksus parankimi besleyen arteriollerle ilişki kurar. Memenin beslenmesini sağlayan arterler ise torakoacromial arter, internal mammarian perforan arterler, lateral torasik arter, torakodorsal arter ve interkostal perforan arterlerin dallarıdır. Memenin venöz drenajını sağlayan yüzeyel venler fasyanın ön yüzeyi boyunca bulunur. Genellikle Haller'in venöz Pleksusu olarak adlandırılan areolar kompleks altındaki yolu takip ederler. Derin venler ise genellikle göğüs duvarı venlerine drene olurlar (11).

2.2.2. MEMENİN LENFATİK DRENAJ

Memenin lenfatik kanalları areola altında Sappey pleksusunda toplanır. Aksiller lenf nodları memenin lenfatik drenajının %75' ini drene eder. Aksiller lenf nodları pektoralis majör kasına komşuluklarına göre 3 gruba ayrılır. Pektoralis majör kasının lateralindekiler Level I lenf nodları, Pektoralis majör kasının posteriorundakiler Level II lenf nodları, Pektoralis majör kasının medialindekiler Level III lenf nodları olarak adlandırılır. Pektoralis majör ve minör kasları arasındaki lenf nodlarına Rotter Nodları adı verilir. Sternumun altında seyreden internal mammarian lenf nodları memenin %5 lenfatik drenajını sağlar. Geri kalan drenaj ise aksiller ve internal mammarian lenf nodlarının kombinasyonu ile sağlanır (12).

2.2.3. MEMENİN İNNERVASYONU

Memenin duysal innervasyonu interkostal sinirlerin T3-T5 dallarından sağlanır. Duyusal innervasyonu sağlayan diğer sinirler arasında alt servikal pleksus bulunur. Areola duyusu, T4'ün lateral kutanöz dalından elde edilir (11).

2.2.4. MEME KOMŞULUĞUNDAKİ KASLAR

Pektoralis major, sternum laterali ve klavikuladan köken alan ve humerus başına eklenen geniş, yelpaze benzeri bir kaktır. Beslenmesinin çoğu internal mammarian ve torakoakromiyal arterlerin dallarıyla olur. Meme, meme dokusu boyunca derinin dermisinden pektoralis fasyasına kadar uzanan

Cooper'ın asıcı bağları tarafından pektoralis majör kasına sabitlenir. Serratus anterior, göğüs duvarının yan duvarı boyunca uzanan yelpaze şeklindeki başka bir kastır. Serratus anterior, torakodorsal ve lateral torasik arterlerin dalları tarafından beslenir. Kas, torasicus longus siniri tarafından innerve edilir. Aksiller diseksiyon sırasında uzun torasik sinir hasar görürse, kanat skapulaya neden olabilir. Rektus abdominis memenin alt sınırını belirler. Kasın beslenmesi superior ve inferior epigastrik damarlar tarafından sağlanır. Eksternal oblik, göğüs duvarının anterolateral yüzünde bulunan yelpaze şeklinde bir kastır. Kas, interkostal damarlardan beslenir ve memenin inferolateral duvarını sınırlar (11).

2.3. AKSİLLA ANATOMİSİ

Aksilla torasik duvarın üst kısmıyla kol arasında kalan piramidal bir alandır. Aksilla boyundan gelen damarların ve sinirlerin kola ulaşması için bir geçittir. Anatomik olarak aksillanın bir tabanı, biri aksillanın apeksi ve üçü kaslardan oluşan dört duvarı vardır. Apeks, aksillanın en üst bölümünü oluşturur. Medialinde 1.kot, posteriorunda scapulanın üst sınırı, anteriorunda ise klavikula bulunur. Damar ve sinirler apekten kola girerler. Anteriorda pektoralis majör kasının inferioru, arkada latissimus dorsi kası aksillanın tabanını oluşturur. Anterior duvar pektoralis major ve minör tarafınca oluşturulur. Pektoralis minorun üst sınırıyla klavikula arası klavikopektoral fasyayla örtülüdür. Pektoralis minor alt sınırıyla dermis arasında suspensor ligaman bulunur. Posterior duvarın üst kısmı subscapular kas tarafınca, alt kısmı teres major ve latissimus dorsi tarafınca oluşturulur. Medial duvar, ilk dört kot ve interkostal kaslar, ayrıca serratus anteriorun üst kısmı tarafınca oluşturulur. Lateral duvar ise biceps brachii kasının tendonu ve coracobrachialis kası tarafınca oluşturulur. Aksiller doku içerisinde aksiller arter ve dalları, aksiller ven ve kolları, çoğunluğu plexus brachialisten gelen sinirler, lenf nodları ve lenf kanalları bulunur (13).

2.4. LENF NODU ANATOMİSİ

Lenf nodları, lenfatik damarların seyri boyunca yer alan lenfatik drenajı sağlayan organlardır. Kapsül, retiküler stroma, lenfoid dokudan oluşurlar.

Kapsül, yoğun bağ dokusundan oluşur, tüm lenf nodunu kaplar ve hilusu oluşturur. Efferent lenf damarı hilustan çıkar, afferent lenf damarı ise hilus dışındaki bir yüzeyden lenf noduna ulaşır. Retiküler stroma, kapsül ve trabeküller tarafınca sınırlanan alanı kaplar ve retiküler liflerden oluşur. Lenfositleri ve lenfoid dokuyu oluşturan diğer hücreleri içerir. Lenf nodu içinde kortikal zon, parakorteks ve medulla olmak üzere 3 bölüm vardır. Kortikal zonda primer ve sekonder foliküllerin oluşturduğu lenfosit agregatları bulunur. Parakorteks, kortikal zon ve medulla arasında, derinde yerleşir. Medullada ise lenfatik sinüsler bulunur (14).

2.5.MEME KANSERİ

2.5.1.EPİDEMİYOLOJİ

Meme kanseri günümüzde en sık teşhis edilen kanser türlerinden biridir. GLOBOCAN verilerine göre tahmini 2.3 milyon yeni vaka ile kansere bağlı ölümlerin beşinci nedenidir (15). Tarama programları ve önleyici tedaviler meme kanseri insidansının minimize edilmesinde çok önemlidir (16). Meme kanseri insidansı ve ölüm oranları son 30 yılda artmıştır. Tahmini olarak 2030 yılında meme kanserine bağlı 2.7 milyon vaka ve buna bağlı 0.87 milyon ölüm olacağı öngörülmektedir (17).

2.5.2. MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörleri (18)

Değiştirilemeyen faktörler	Değiştirilebilir faktörler
Kadın cinsiyet	Hormon replasman tedavileri
İleri yaş	Dietilstilbestrol
Aile öyküsü (meme ya da over kanseri)	Fiziksel aktivite
Genetik mutasyonlar	Aşırı kilo/ obezite
İrk/etnik köken	Alkol alımı

Gebelik ve emzirme	Sigara içmek
Menstrual periyod ve menapoz	Yetersiz vitamin desteği
Meme dansitesi	Yapay ışığa fazla maruziyet
Geçirilmiş meme kanseri öyküsü	İşlenmiş gıda
Kanser dışı meme hastalıkları	İlaç kullanımı
Radyoterapi öyküsü	

2.5.2.1. DEĞİŞTİRİLEMEYEN FAKTÖRLER

1. Kadın cinsiyet: Artan hormonal stimülasyona bağlı meme kanseri ile ilişkili ana faktörlerden biridir (19). Meme kanserlerinin %1'inden azı erkeklerde görülür. Erkeklerde meme kanserinin ortalama görülme yaşı yaklaşık olarak 67'dir. Erkeklerde meme kanserini artıran riskler; ileri yaş, BRCA2/ BRCA1 mutasyonu, östrojen seviyesinin artması, Klinefelter sendromu, ailede meme kanseri öyküsü ve radyasyon maruziyetidir (20).

2. İleri yaş: Meme kanserli olguların %80'i 50 yaş üzerinde, %40'ı 65 yaşın üzerindedir (21). Bununla birlikte agresif bir subtip olan triple negatif meme kanserli hastaların çoğu 40 yaşın altındadır (22).

3. Aile öyküsü: Aile öyküsü, meme kanseri riskini önemli ölçüde artıran faktörlerden biridir. Meme kanseri tanısını alan %13-19 hastanın 1.derece yakınında meme kanseri öyküsü olduğu bilinmektedir (23). Meme kanseri öyküsü olan akrabanın yaşı 50'nin altında olduğunda, meme kanseri riski daha fazla artmaktadır (24).

4. Genetik mutasyonlar: Meme kanserini artıran bir çok mutasyon rapor edilmiştir. Bunların içinde en önemli ikisi BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarıdır (25) .

Meme kanseriyle ilişkili genler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 2. Meme Kanseriyle İlişkili Genler (18)

Etkililik	Gen	Kromozom lokasyonu	İndükledikleri	Major fonksiyonu	Meme kanseri riski
YÜKSEK	BRCA1	17q21.31	Meme kanseri Over kanseri Pankreas kanseri Fanconi anemisi	DNA onarımı Hücre siklusu kontrolü	%45-87
	BRCA2	13q13.1	Meme kanseri Over kanseri Pankreas kanseri Prostat kanseri Fallop tüp kanseri Bilier kanser Melanom Fanconi anemisi Glioblastoma Medulloblastoma Wilms tümörü	DNA onarımı Hücre siklusu kontrolü	%50-85
	TP53	17p13.1	Meme kanseri Kolorektal kanser Hepatosellüler kanser Pankreas kanseri Nasofarenjial kanser Li-Fraumeni sendromu Osteosarkom Adrenokortikal karsinom	DNA onarımı Hücre siklusu kontrolü Apoptozin indüklenmesi Yaşlanmanın indüklenmesi Hücre sel metabolizma	%20-40
	CDH1	16q22.1	Meme kanseri Over kanseri Endometrial kanser Gastrik kanser Prostat kanseri	Sellüler adezyonun regülasyonu Epitelyal hücrelerin kontrolü	%63-83
	PTEN	10q23.31	Meme kanseri Prostat kanseri Otizm sendromu Cowden sendromu Lhermitte Duclos sendromu	Hücre siklusu kontrolü	%50-85
	STK11	19p13.3	Meme kanseri Pankreas kanseri Testiküler tümör Melanom Peutz-jeghers sendromu	Hücre siklusu kontrolü	%32-54
	ATM	11q22.3	Meme kanseri Lenfoma T hücreli prolenfositik lösemi Ataksia	DNA onarımı Hücre siklusu kontrolü	%20-60

ORTA			teleanjektazi		
	PALB2	16p12.2	Meme kanseri Pankreas kanseri Fanconi anemisi	DNA onarımı	%33-58
	BRIP1	17q23.2	Meme kanseri Fanconi anemisi	BRCA 1 aktivitesine katılım	-
	CHEK2	22q12.1	Meme kanseri Li-Fraumeni sendromu Prostat kanseri Osteosarkom	Hücre siklusu kontrolü	%20-25
	XRCC2	7q36.1	Fanconi anemisi Prematür ovaryen yetmezlik Spermatojenik yetmezlik	DNA onarımı	-

5. Irk/ Etnik köken: Genel olarak meme kanseri insidansı İspanyol olmayan beyaz kadınlarda en yüksektir (26). Bunun aksine meme kanserinden ölüm oranı ise siyahi kadınlarda daha yüksektir (27).

6. Gebelik ve emzirme: Pek çok çalışma endojen hormon maruziyetinin meme kanseri ile sıkı ilişkide olduğunu kanıtlamıştır. Bu nedenle gebelik, emzirme, ilk menstüriasyon yaşı ve menapoz gibi belirli olayların meydana gelmesi ve bu olaylar boyunca süregelen hormonal dengesizlikler meme kanseri indüksiyonu açısından önemlidir. İlk gebeliğin erken yaşta olması ve artan gebelik sayısı meme kanseri riskini azaltmaktadır (28). Ayrıca gebeliğin kendisi potansiyel kansere karşı koruyucudur. Fakat yapılan çalışmalarda 34 haftadan daha az süren gebeliklerin etkisi doğrulanamamıştır (29). Emzirme süresinin uzaması ER, PR4 (+) ve PR4 (–) kanserlerin riskini azaltmaktadır (30). Meme kanseri için erken yaş menarş da bir risk faktörüdür (31).

7. Meme dokusu dansitesi: Meme dansitesi hayat boyunca değişkenlik göstermektedir. Klinik pratikte düşük dansiteli, yüksek dansiteli, yağ dokusundan zengin meme olarak sınıflandırma yapabiliriz. Yüksek dansite daha çok vücut kitle indeksi düşük ve genç kadınlarda, gebelerde ve emzirme dönemindeki kadınlarda, hormon replasman tedavisi gören kadınlarda görülür (32). Genellikle yüksek meme dansitesi meme kanseri riskiyle koreledir (33).

8. Kansere dışı meme hastalıkları varlığı: Atipik hiperplazi, proliferatif ve nonproliferatif hastalıklar, karsinoma in situ kanser riskini belirgin şekilde artırmaktadır (34).

9. Radyoterapi öyküsü: Radyoterapinin indüklediği kanserin bireyin tedaviyi aldığı yaşla ilişkisi vardır. Özellikle 30 yaş altı alınan radyoterapilerde risk daha fazla artmaktadır (35).

2.5.2.2. DEĞİŞTİRİLEBİLİR FAKTÖRLER

1. İlaçlar: Gebelikleri boyunca dietilstilbestrol kullanımı olan annelerde ve çocuklarında meme kanseri riski belirgin olarak artmıştır (36). Birçok çalışma göstermiştir ki özellikle 5-7 yıldan daha fazla hormon replasman tedavisi alan kadınlarda meme kanseri riski artmıştır (37). Bazı çalışmalara göre, antidepresan alımı(özellikle paroksetin, trisiklin antidepresan, selektif serotonin reuptake inhibitörleri), meme kanseri riskini artırmaktadır (38).

2. Fiziksel aktivite: Düzenli fiziksel aktivite meme kanseri riskini azaltmaktadır (39).

3. Yüksek vücut kitle indeksi: Epidemiyolojik çalışmalara göre obezitenin kanseri artırıcı etkisi olduğu görülmüştür (40). Yapılan araştırmalarda obez hastalarda kanserin daha agresif seyrettiği ve daha yüksek oranda lenf nodu tutulumu olduğu gözlenmiştir (41).

4. Alkol alımı: Alkol alımının meme kanseri riskini artırması alkolün östrojen seviyelerinde dengesizlik yaratmasından kaynaklanmaktadır (42).

5. Sigara içmek: Onkogen ve supresor genlerde mutasyona sebep olması nedeniyle tütün ürünleri meme kanseri riskini artırmaktadır (43).

6. Yetersiz vitamin desteği: Vitamin desteği (Vit C, Vit E, Multivitamin, Folik asit, B grubu vitaminler) kullanmak, sebebi tam anlaşılamasa da meme kanseri dahil birkaç malignitenin önlenmesinde etkilidir (44).

7. Yapay ışığa fazla maruziyet: Melatonin ritminin bozulmasıyla meme kanseri riskini artırmaktadır (45).

8. İşlenmiş gıda: WHO'ya göre işlenmiş gıdalar sadece gastrointestinal sistem kanserlerini değil, meme kanseri riskini de artırmaktadır (46). Sebze, meyve, tahıl, baklagilden zengin diyetin ise meme kanseri riskini azalttığı görülmüştür (47).

2.5.3. MEME KANSERİ SINIFLAMASI

2.5.3.1. HİSTOLOJİK SINIFLAMA

İnvaziv meme kanseri klinik davranışı ve morfolojisi çok geniş spektrumlu olan bir kanser türüdür. WHO meme kanserini en az 18 farklı tipte ele alır (48). İnvaziv meme kanserlerinin en sık görülen (%40-80) subgrubu invaziv duktal karsinomdur (49). İnvaziv meme kanserlerinin %25'i kendine ait büyüme paterni ve sitolojik özellikler göstermesinden dolayı spesifik tiplere ayrılırlar(invaziv lobuler karsinom, müsinöz karsinom, nöroendokrin) (50).

2.5.3.2. MOLEKÜLER SINIFLANDIRMA

Histolojik alt tiplerden bağımsız moleküler sınıflandırmayla invaziv meme kanseri mRNA gen ekspresyon seviyelerine göre alt tiplere ayrılabilir. 2009 yılında Parker ve ark. %93 doğrulukla subtiplendirme yapan PAM50 testini geliştirdi ve dünya çapında bu test kullanılmaktadır (51). Kanser genomu atlas projesi konsensusunda yalnızca mRNA gen ekspresyon seviyelerine (Luminal A, Luminal B, HER2(insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) ile zenginleştirilmiş ve bazal benzeri) dayanan dört ana meme kanseri intrinsik alt tipinin ayrımını doğrulanmıştır (52). Ek olarak, bir diğer alt tip (claudin-low meme kanseri) 2007'de insan ve murin meme tümörlerinin entegre bir analizinde keşfedilmiştir (53).

1.Luminal meme kanseri: Batı popülasyonundaki tüm meme kanseri vakalarının neredeyse %70ini oluşturan östrojen reseptörü(ER) pozitif tümörlerdir (54). En yaygın olarak luminal kanserler; özel alt tipi olmayan invaziv meme kanseri olarak ortaya çıkar, ancak nadiren invaziv lobüler, tübüler, invaziv kribiform, müsinöz ve invaziv mikropapiller karsinomlara farklılaşabilirler (55,56). Proliferasyon ve luminal yollara bağlı olarak luminal A ve luminal B olarak alt tiplere ayrılırlar. Luminal A tümörleri, ER ve/veya

progesteron reseptörü (PR) varlığı ve HER2'nin yokluğu ile karakterize edilir. Bu alt tipte, ER transkripsiyon faktörleri, ekspresyonu, meme kanallarını kaplayan lümen epiteli için karakteristik olan genleri aktive eder (57,58). Aynı zamanda, hücre proliferasyonu ile ilgili genlerin düşük ekspresyonunu sunar (59). Klinik olarak düşük derecelidirler, yavaş büyürler ve en iyi prognoza sahip olma eğilimindedirler. Luminal B tümörleri daha yüksek derecelidir ve daha kötü prognoza sahiptir. ER pozitifler ve PR negatif ve/veya HER2 pozitif olabilirler. Proliferasyonla ilişkili genlerin (örn. MKI67 ve AURKA) yüksek ekspresyonuna sahiptir (60,61,62). Bu alt tip, PR ve FOXA1 gibi lümen epiteli için tipik olan genlerin veya proteinlerin daha düşük ekspresyonuna sahiptir (54,58,63,64). ER, hem A hem de B alt tiplerinde benzer şekilde eksprese edilir ve luminal hastalığı, luminal olmayan hastalıktan ayırt etmek için kullanılır (65).

2.HER2 zenginleştirilmiş meme kanseri: HER2 ile zenginleştirilmiş grup, meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturur. ER ve PR'nin yokluğu ile HER2'nin yüksek ekspresyonu ile karakterize edilir. Bu alt tip, luminal ve bazal gen ve protein kümelerinden ziyade esas olarak proliferasyonla ilgili genleri ve proteinleri (örn., ERBB2/HER2 ve GRB7) ifade eder (62,63,65). Ek olarak, HER2 ile zenginleştirilmiş alt tipte, APOBEC3B'nin aracılık ettiği mutajenez kanıtı vardır. APOBEC3B, sitozin mutasyon önyargılarını indükleyen ve mutasyon kümelerinin kaynağı olan APOBEC sitidin deaminazların bir alt sınıfıdır (66,67,68). HER2 ile zenginleştirilmiş kanserler, luminal kanserlerinden daha hızlı büyür. HER2-hedefli tedavilerin ortaya çıkmasından önce alt tipler arasında en kötü prognoza sahipti. Daha da önemlisi, HER2 ile zenginleştirilmiş alt tip, klinik olarak HER2-pozitif meme kanseri ile eş anlamlı değildir çünkü birçok ER-pozitif/HER2-pozitif tümör, luminal B grubu için uygundur. Ayrıca, HER2 ile zenginleştirilmiş tümörlerin yaklaşık %30'u, immünohistokimya (IHC) ve/veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemlerine dayalı olarak klinik olarak HER2-negatif olarak sınıflandırılır (69).

3.Triple negatif(basal like): ER-negatif, PR-negatif ve HER2-negatif olarak karakterize edilen heterojen bir meme kanseri topluluğudur. Tüm

meme kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluştururlar. 40 yaşından genç kadınlar ve Afrika-Amerikalı kadınlar arasında daha yaygındır (69). BRCA1 germ hattı mutasyonundan kaynaklanan meme kanserlerinin çoğunluğu (yaklaşık %80'i) TNMK(triple negatif meme kanseri)'dir, tüm TNMK'lerin %11-16'sı ise BRCA1 veya BRCA2 germ hattı mutasyonlarını barındırır. TNMK biyolojik olarak agresif olma eğilimindedir ve genellikle daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir (70). TNMK'de görülen en yaygın histoloji, invaziv duktal karsinomdur, ancak medüller benzeri kanserler, skuamöz veya içsi hücre farklılaşması gösterebilen metaplastik kanserler ve adenoid kistik karsinom gibi nadir özel tip kanserler olarak da karşımıza çıkabilirler (71,72,73). Bazal benzeri ve TNMK terimleri birbirinin yerine kullanılmıştır; ancak, tüm TNBC'ler bazal tipte değildir (74,75).

4.Claudin-low (CL): meme kanserleri, çoğunlukla ER-negatif, PR-negatif ve HER2-negatif olan kötü prognozlu tümörlerdir. CL tümörleri, tüm invaziv meme kanserlerinin %7-14'ünü oluşturur (55). Claudin-low tümörler ve diğer kötü prognozlu alt tipler (Luminal B, HER2 ile zenginleştirilmiş ve Bazal benzeri) arasında hayatta kalma oranlarında hiçbir fark gözlenmemiştir. CL alt tipi, claudin 3, 4 ve 7, okludin ve E-cadherin dahil olmak üzere hücre-hücre yapışmasında yer alan genlerin düşük ekspresyonu ile karakterize edilir. Bu tümörler epitelyal-mezenkimal transisyon (EMT) genlerinin yüksek ekspresyonunu ve kök hücre benzeri gen ekspresyon paternlerini gösterir (76,77). Ayrıca, CL tümörleri belirgin immün ve stromal hücre infiltrasyonuna sahiptir (78).

2.5.4.MEME KANSERİNDE EVRELEME VE DERECELENDİRME

Meme kanserli hastaların olası prognozunu tahmin etmek için temel araç, immünohistokimyal biyobelirteçlerini ve hastalığın anatomik ilerlemesini içeren AJCC(Amerikan Kanser Ortak Komitesi) evreleme sistemidir. 1977'den bu yana AJCC anatomik bulgulara dayanan uluslararası kabul görmüş bir evreleme sistemi yayınlamıştır: tümör boyutu (T), nodal durum (N) ve metastazlar (M). Bununla birlikte, gen ekspresyon profili, meme kanserinin birkaç moleküler alt tipini tanımlamıştır (79). AJCC evreleme

kılavuzunun (2018) sekizinci baskısı, anatomik özelliklere ek olarak biyolojik faktörleri de kabul eden meme kanseri için yeni bir prognostik evreleme sisteminin ana hatlarını çizmektedir(80). Bu faktörler ER, PR, HER2, derece ve multigen analizleri pratikte prognozu tanımlamak için önerilir (81,82).

2.5.4.1.TNM evrelemesi

Tablo 3. T evrelemesi (80)

T kategorisi	Kriter
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis(DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis(Paget)	Altta yatan meme parankiminin invaziv ya da insitu karsinomu olmayan meme başının paget hastalığı
T1	Tümör boyutu <20mm
T1mi	Tümör boyutu <1mm
T1a	Tümör boyutu >1mm fakat ≤5mm
T1b	Tümör boyutu >5mm fakat ≤10mm
T1c	Tümör boyutu >10mm fakat ≤20mm
T2	Tümör boyutu >20mm fakat ≤50mm
T3	Tümör boyutu >50mm
T4	Göğüs duvarına ya da meme cildine uzanım (herhangi bir boyut)
T4a	Göğüs duvarına uzanım (göğüs duvarı yapılarına invazyon olmadığı durumlarda pektoral kasa invazyon T4 olarak değerlendirilmez)
T4b	Ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodül ve/veya inflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan ciltte ödem
T4c	T4a ve T4b nin beraberliği
T4d	İnflamatuvar karsinom

Tablo 4. N evrelemesi (80)

N kategorisi	Kriterler
pNX	Lejyonel lenf nodları değerlendirilemedi
pN0	Lenf nodu metastazı kanıtı yok
pN0(i+)	Lejyonel lenf nodunda sadece izole tümör hücreleri(0.2mm'den küçük malign hücre kümesi) var
pN0(mol+)	İzole tümör hücreleri yok, reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonunda moleküler bulgular mevcut
pN1	Mikrometastaz ya da 1-3 aksiller lenf nodundan metastaz, ya da klinik olarak negatif internal mammarian lenf nodlarında mikrometastaz
pN1mi	Mikrometastaz (yaklaşık olarak 200 hücre, 0.2 mm'den büyük fakat 2mm'den küçük)
PN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir tanesi 2mm'den büyük
PN1b	İpsilateral internal mammarian sentinel lenf nodlarında metastaz
PN1c	pN1a ve pN1b birikteliği
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz ya da görüntüleme yöntemleriyle kanıtlanmış aksiller lenf nodu metastazı olmadan birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz(en az bir tanesi 2mm'den büyük)
pN2b	Patolojik negatif aksiller lenf nodlarıyla birlikte mikroskopik confirmasyonu olsun olmasın klinik olarak kanıtlanmış internal mammarian lenf nodu
pN3	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz ya da infraklavikular lenf nodları ya da ipsilateral lenf nodlarında metastaz, ya da aksiller lenf nodlarında görüntülemeyle kanıtlanmış metastazla birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz
pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz(en az biri 2mm'den büyük) ya da infraklaviküler lenf nodlarına metastaz(level III aksiller lenf nodu)
pN3b	pN1a ya da pN2a ile birlikte görüntülemeyle kanıtlanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu tutulumu

pN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu
------	---------------------------------------

Tablo 5. M evrelemesi (80)

M kategorisi	Kriterler
M0	Klinik ve radyolojik olarak kanıtlanmış metastaz yok
cM1	Klinik ve radyolojik olarak metastaz varlığı
cM2	Histolojik olarak kanıtlı uzak organ metastazı ya da non lejyonel lenf nodlarında tutulum (0.2mmden büyük)

Tablo 6. TNM evrelemesi (80)

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	1A
T0	N1mi	M0	1B
T1	N1mi	M0	1B
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA

T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Her T	N3	M0	IIIC
Her T	Her N	M1	IV

2.5.4.2. Meme kanserinin histolojik derecelendirilmesi

Meme kanserinin en yaygın kullanılan histolojik derecelendirme sistemi, Nottingham derecelendirme sistemi olarak da bilinen Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sisteminin Elston-Ellis modifikasyonudur (83). Bir tümörün derecesi, morfolojik özelliklerin değerlendirilmesiyle belirlenir: (a) formasyonu, (b) mitotik sayı, (c) varyasyon ve hücre çekirdeğinin boyutu ve şekli. Her özellik için 1 (en olumlu) ile 3 (en az olumlu) arasında bir puan atanır. 1. derece, 3 ile 5 arasındaki puanlara karşılık gelir, 2. derece, 6 veya 7'lik bir puana karşılık gelir ve 3. derece, 8 veya 9'luk bir puana karşılık gelir. AJCC evreleme kılavuzu bir patolojik ve bir klinik evre grubu içerir. Herhangi bir sistemik tedaviden önce ilk değerlendirmede tüm hastalarda klinik prognostik evre grubu kullanılmalıdır. Hastalar birincil tümörlerinin cerrahi rezeksiyonuna tabi tutulduklarında, rezeksiyon sonrası anatomik bilgiler tedavi öncesi biyobelirteç bulgularıyla birleştiğinde nihai Patolojik Prognostik Evre Grubunu verir (80).

2.5.4.3. Prognostik belirteçler

1.Östrojen reseptörü (ER): invaziv meme kansinonlarının yaklaşık %70-75'i önemli ölçüde artmış ER ekspresyonu ile karakterize edildiğinden, önemli bir teşhis belirleyicisidir (84,85). Yüksek ER ifadesi olan hastalar genellikle önemli ölçüde daha iyi klinik sonuçlar sunar (86). ER ekspresyonu ile ailede meme kanseri öyküsü arasında bir ilişki gözlenmiştir, bu da özellikle ailesel risk durumlarında meme kanserinin tanısai bir biyobelirteci olarak ER ekspresyonunun kullanımını kolaylaştırır (87).

2.Progesteron resptörü: PR, ER-pozitif hastalarda yüksek oranda eksprese edilirken (>%50), ER-negatif meme kanserli hastalarda oldukça nadirdir. PR ekspresyonu ER tarafından düzenlenir, bu nedenle PR'nin fizyolojik değeri fonksiyonel ER yolu hakkında bilgi verir (88). Daha yüksek PR ekspresyonu, genel sağkalım, nüksetme süresi ve tedavi başarısızlığına veya ilerlemesine kadar geçen süre ile pozitif olarak ilişkilidir, düşük PR seviyeleri ise genellikle hastalığın daha agresif seyri ve ayrıca daha kötü nüks ve prognoz ile ilişkilidir (89).

3.İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2(HER2): HER'nin ekspresyonu, meme kanserlerinin yaklaşık %15-25'ini oluşturur. HER2 aşırı ekspresyonu, meme karsinogenezi sırasındaki en erken olaylardan biridir (90). HER2nin aşırı ekspresyonu, aynı zamanda, kanserin histolojik tipi, patolojik durumu ve metastatik sentinel lef nodunun yanı sıra önemli ölçüde daha kısa bir hastalıksız dönem ile ilişkilidir (91).

4.Ki-67 proteini: hücre çoğalmasının bir belirtecidir ve Ki-67 çoğalma indeksi, özellikle meme kanseri durumunda kanserli hücrelerin çoğalması hakkında bilgi sağlamak için mükemmel bir belirteçtir. Ki-67 tarafından belirlenen proliferatif aktiviteler, tedaviye yanıt ve nüks süresi ile birlikte kanserin agresifliğini yansıtır (92).

5.Mib1 (Ki-67'ye karşı antikor): proliferasyon indeksi, Ki-67'ye benzer şekilde meme kanseri için güvenilir bir tanısai biyobelirteç olmaya devam etmektedir. Hem Mib1 hem de Ki-67 ekspresyon seviyelerinde azalma, meme kanseri hastalarının preoperatif tedaviye iyi yanıt vermesiyle ilişkilidir (93).

6.E-cadherin: Azalan ekspresyonu, lenf nodu metastazı ile pozitif olarak ilişkilidir (94).

2.5.5.TEDAVİ STRATEJİLERİ

2.5.5.1.Ameliyat

Kanserli meme dokusunun çıkarılmasını sağlayan iki ana cerrahi prosedür türü vardır. Bunlar meme koruyucu cerrahi (MKC) ve mastektomidir. Kısmi/segmental mastektomi, lumpektomi, geniş lokal eksizyon veya kadranektomi olarak da adlandırılan MKC, sağlam meme dokusunun eş zamanlı olarak korunmasıyla kanserli dokunun çıkarılmasını sağlar. Mastektomi, memenin tamamen çıkarılmasıdır. Aksiller lenf nodlarına yaklaşım ise; sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) içerir. MKC, çoğunlukla önemli ölçüde daha iyi kozmetik sonuçlar, hastanın psikolojik yükünün azalması ve ayrıca postoperatif komplikasyon sayısının azalması ile ilişkilidir (95). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği'nin (ESMO) erken evre meme kanserli hastalar için kılavuzlarında tedavi seçimini etkileyen faktörler; tümörün boyutu, ameliyatın uygulanabilirliği, klinik fenotip ve hastanın memeyi koruma isteğidir (96).

2.5.5.2.Kemoterapi

Kemoterapi, meme kanserinin sistemik bir tedavisidir ve neoadjuvan veya adjuvan olabilir. En uygun olanın seçilmesi meme tümörünün özelliklerine göre bireyselleştirilir. Neoadjuvan kemoterapi, lokal olarak ilerlemiş meme kanseri ve enflamatuvar meme kanserleri için, büyük tümörlerin evresini düşürmek için, MKC'ye olanak tanımak için, veya daha kötü prognostik moleküler alt tiplere (HER2 veya TNMK) sahip küçük tümörlerin tedavisinde kullanılabilir (97).

2.5.5.3. Radyoterapi

Radyoterapi, tipik olarak cerrahi ve/veya kemoterapiden sonra meme kanserinin lokal tedavisidir. Tüm kanserli hücrelerin yok edilmesini sağlamak ve meme kanserinin tekrarlama olasılığını en aza indirmek için yapılır. Ayrıca, metastatik veya rezeke edilemeyen meme kanseri durumunda radyasyon tedavisi uygundur (98). İntraoperatif radyasyon tedavisi

(IORT),3D-konformal radyoterapi (3D-CRT),yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), brakiterapi olmak üzere çeşitleri vardır. Radyasyona maruz kalan ciltte tahriş ve koyulaşma, yorgunluk ve lenfödem meme kanseri hastalarında uygulanan radyasyon tedavisinin en sık görülen yan etkilerinden biridir. Bununla birlikte, radyasyon tedavisi, hastaların genel sağkalım oranlarının artması ve nüks riskinin azalması ile önemli ölçüde ilişkilidir (99).

2.5.5.4. Endokrinal (Hormonal) Tedavi

Endokrinal tedavi, meme kanserin Luminal-moleküler alt tipi olan hastalarda neoadjuvan veya adjuvan tedavi olarak kullanılabilir; nüks veya metastaz durumlarında etkilidir. Meme kanseri hastalarında çok sık görülen bir fenomen olan ER'lerin ekspresyonu nedeniyle, hormonal tedavi yoluyla bloke edilmesi, potansiyel tedavi yöntemlerinden biri olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Endokrinal terapi, östrojen seviyelerini düşürmeyi veya meme kanseri hücrelerinin östrojen tarafından uyarılmasını önlemeyi amaçlar. ER'leri bloke eden ilaçlar arasında seçici östrojen reseptörü modülatörleri (SERM'ler) (tamoksifen, toremifen) ve seçici östrojen reseptörü indirgeyicileri (SERD'ler) (fulvestrant) bulunurken, östrojen seviyelerini düşürmeyi amaçlayan tedaviler arasında aromataz inhibitörleri (AI'ler) (letrozol, anastrozol, eksemestan) bulunur (100,101). Menopoz öncesi kadınlar söz konusu olduğunda, ooferektomi, lüteinize edici hormon salgılayan hormon analogları veya çeşitli kemoterapi ilaçları ile indüklenen yumurtalık supresyonu da östrojen düzeylerini düşürmede etkilidir (102). Bununla birlikte, hormonoreseptör-pozitif meme kanserinin yaklaşık %50'si, bu tür bir tedavi sırasında hormonal tedaviye aşamalı olarak dirençli hale gelir (103). Kemoterapi ile kombine hormonal tedavi, meme kanseri hastalarında ölüm oranlarının azalmasıyla ilişkilidir (104).

2.5.5.5.Biyolojik Tedavi

Biyolojik tedavi (hedefe yönelik tedavi), meme tedavisinin her aşamasında neoadjuvan veya adjuvan tedavi olarak sağlanabilir. HER2 pozitif meme kanseri hastalarında biyolojik tedavi oldukça yaygındır; başlıca ilaçlar arasında trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab deruxtecan, lapatinib ve neratinib bulunur (105,106,107,108,109). Ayrıca, rekombinant hümanize

monoklonal anti-VEGF antikoru (rhuMAb VEGF) veya bevacizumab gibi anjiyogenez inhibitörlerinin etkinliği sürekli olarak araştırılmaktadır (110). Luminal, HER2-negatif meme kanseri durumunda, menopoz öncesi kadınlar daha sıklıkla eksemestan ile birlikte everolimus -TOR inhibitörü alırken, menopoz sonrası kadınlar sıklıkla hormonal tedavi ile birlikte CDK 4-6 inhibitörü palbosiklib veya ribociclib'i aynı anda alırlar (111,112,113). Abemaciclib ve everolimus ile birlikte sondan bir önceki iki ilaç da HER2-negatif ve östrojen-pozitif meme kanserinde kullanılabilir (114,115). Atezolizumab, TNMK'de onaylanırken, denosumab kemik metastazı durumunda onaylanmıştır (116,117,118).

2.6. SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ (SLNB)

Sentinel lenf nodu(SLN) kavramı, penis kanserindeki klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur. SLN, tümörden bölgesel lenfatik drenaj alan ve ardından tümör metastazı geliştiren bir veya bir grup lenf düğümü olarak tanımlanır. 1990'ların başında, Krag ve arkadaşları (119) radyonüklid izlemeyi başarılı bir şekilde kullandılar ve Giuliano ve arkadaşları (120) meme kanserinin SLNB'sinde izosulfan mavisi boyasını kullandı. Milan 185 (121) çalışması, ALMANAC çalışması (122) ve NSABP B32 (123) çalışması meme kanserinde aksiller lenf düğümlerinin evreleme cerrahisi SLNB'nin temellerini attı. Meme kanseri hastalarında SLN haritalaması ve SLNB'nin temel amacı aksiller evrelemedir. Bu prosedürler, sitolojik veya histolojik aksiller lenf nodu durumu bilinmeyen erken evre biyopsi ile kanıtlanmış meme karsinomlu hastalarda rutin ALND evrelemesine uygun bir alternatiftir. Bu nedenle, negatif SLNB'ye sahip uygun şekilde tanımlanmış hastaların ALND'ye tabi tutulmasına gerek yoktur. SLNB, ALND'ye göre daha az komplikasyon ve daha az travma avantajlarına sahiptir (124) ve meme kanserinde aksiller lenf nodlarının evrelenmesi için tercih edilen cerrahi prosedür haline gelmiştir (125).

2.6.1.SLNB ENDİKASYONLARI

Aksiller ya da uzak metastaz kanıtı olmayan herhangi bir histolojik tipte T1 ve T2 (<5cm) invaziv meme kanseri için uygulanır (126). Aksiller durumu

adjuvant tedaviyi değiştirmeyecek hastalarda SLNB yapılmayabilir. En önemlisi, Erken evre, hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif meme kanseri olan 70 yaşından büyük hastalarda SLNB yapılmayabilir (127).

2.6.2.TARTIşMALI DURUMLAR

1.T3 ve T4 tümörleri

SLNB'nin etkinliğine ilişkin kanıtlar, sadece T1 ve küçük T2 tümörleri içeren çalışmalara dayanmaktadır. Ancak SLNB, daha büyük tümörleri ve klinik olarak nod negatif hastalığı olan hastalarda da güvenilir olabilir (127).

2.Enflamatuvar tümörler

İnflamatuvar meme kanserli hastalar ve cilt ve/veya lokal göğüs duvarı invazyonu olan hastalar, büyük olasılıkla değişmiş lenfatik drenajla ilişkili yüksek yanlış negatif oranlar nedeniyle SLNB için aday değildir (127,128).

3.Duktal karsinoma in situ

Tanımı gereği, duktal karsinoma in situ (DCIS) invaziv kanser değildir ve bu nedenle genellikle SLNB ile aksiller değerlendirme gerektirmez (127,128). Bununla birlikte, biyopsi analizinde DCIS olduğu varsayılan hastaların %40'ında duktal invazyon gözden kaçır, bu nedenle mastektomi geçiren DCIS'li hastalarda SLNB önerilir (129). Aslında, lenfatik drenaj mastektomi sonrası değişecektir ve mastektomi örneğinde invaziv kanser tanımlandığında sonraki SLNB doğru olmayabilir. Benzer şekilde, gelecekteki sentinel lenf nodu haritalamasını riske sokacak bir bölgede (örneğin aksiller kuyruk veya merkezi meme) DCIS için lumpektomi geçiren hastalar, lumpektomi sırasında SLNB yapılabilir. Ayrıca, büyük veya palpabl bir alan gibi şüpheli özelliklere sahip DCIS'li hastalara, aksillayı değerlendirmek için ikinci bir cerrahiden kaçınmak için SLNB yapılabilir (130). Son olarak, DCIS hastalarında meme koruyucu cerrahi sonrası yerel nüksü takiben SLNB yapılabilir (127).

4.Filloides tümörü

Filloides tümörleri nadiren aksiller lenf nodlarına metastaz yapar. Filodes tümörlerinin metastazı, yaygın metastatik bölgeler arasında akciğerler, plevra ve kemiklerin bulunduğu varsayılan hematojenik yayılımla gerçekleşir. Bu nedenle, filodes tümörü olan hastalar için genellikle SLNB uygun değildir, bu

benign, sınırdan ve malign filodes tümörleri için geçerlidir. Çoğu durumda, tümörün geniş eksizyonu aksiller evrelendirmesiz yapılmalıdır (131).

5.Multifokal ve multisantrik tümörler

Multifokal meme kanseri, aynı kadranda 2 cm'den daha uzakta bulunan iki veya daha fazla ayrı duktal karsinom odakları olarak tanımlanır; multisantrik meme kanseri ise farklı kadrarlarda ayrı bağımsız karsinom odaklarının bulunmasıdır (132). Her iki kanser türü de yüksek oranda aksiller metastaza sahip olup, her ikisi de SLNM/SLNB'de yüksek oranda yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir (133). Bu endişe verici faktörlere rağmen, SLNM/SLNB ile değerlendirme sonrası kabul edilebilir düşük aksiller nüks oranları bildirilmiştir. (132,134).

6.Neoadjuvant kemoterapi

Neoadjuvant kemoterapi öncesi SLNB, hassas aksiller evreleme sağlar ancak tedavinin başlamasını geciktirebilir ve ek bir ameliyat gerektirir. Öte yandan, neoadjuvant kemoterapi sonrasında SLNB, aksillada patolojik tam yanıtın %40'a kadar elde edilebileceği için başlangıç evresini alt değerlendirebilir (135,136). Ancak, neoadjuvant tedavi sonrası aksiller nodal durumu yüksek derecede önemli bir prognostik faktördür ve neoadjuvant kemoterapi almamış hastalarla karşılaştırıldığında SLNB'nin başarı oranlarında önemli farklılıklar yoktur (137,138). Bu nedenle, neoadjuvant tedaviden önce aksiller metastazların patolojik kanıtı olan meme kanseri hastaları, tüm ACOSOG Z1071 kriterlerini karşıladıklarında ALND ve ilişkili morbiditesini önlemek için neoadjuvant tedavi sonrasında SLNB'ye tabi tutulabilirler (139). SLNB yanlış negatif oranı, başlangıçta teşhis edilen pozitif nodda bir klips yerleştirilerek azaltılır ve bu prosedür, ameliyat sırasında tam SLN çıkarılmasını kolaylaştırır (140).

7.Şüpheli ele gelen lenf nodları

Ele gelen aksiller lenf nodları, hastaların %40'ında tümörsüz olabilir (141). Bu lenf nodlarının değerlendirilmesinde kabul edilen yöntemler; ince iğne aspirasyon sitolojisi veya preoperatif aksiller ultrason taramasıdır. Preoperatif değerlendirmenin ardından ele gelen nodlar negatifse, SLNB yapılmalıdır. Bu durumda, ele gelen lenf nodları sentinel lenf nodu

haritalamasında tespit edilemeseler bile, histopatolojik değerlendirme için alınmalıdır (127).

8.Aksiller mikrometastaz

SLNB'de tespit edilen koltukaltı mikrometastazı olan hastalar, ek ALND'ye tabi tutulmalarına gerek yoktur. Çünkü, ACOG Z1071 kriterlerini karşılamayan koltukaltı metastaz belirtileri olan invaziv meme kanseri hastalarında ALND'nin, SLNB'ye üstünlüğüne dair kanıt bulunmamaktadır (142).

9.Uzak metastaz

SLNB, uzak metastazı bilinen hastalarda genellikle uygun değildir. Öte yandan, küratif amaçlı olarak tedavi edilen oligometastatik hastalarda, SLNB uygun olabilir (143).

2.6.3.İTERNAL MAMMARY LENF NODLARININ(İMLN) VE DİĞER EKSTRA AKSİLLER LENF NODLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İnternal mammary SLN tespit oranları radyofarmasötik enjeksiyonunun derinliği tarafından önemli ölçüde etkilenmektedir. Genellikle internal mammary lenf nodlarının haritalanması için peritümoral veya intratumoral derin enjeksiyon gerektiği kabul edilir. (127,144,145). İzleyici madde, derin tümörle ilişkili enjeksiyonlarla uygulandığında, iç alt kadranda bulunan tümörlerin %52'sinin ve iç üst kadranda bulunan tümörlerin %32'sinin, dış alt kadranda bulunan tümörlerin %30'unundan, dış üst kadranda bulunanların %10'undan ve merkezi konumlu tümörlerin %24'ünden, İMLN'na drenaj oluşabilir.11 Bazı çalışmalarda, meme kanseri olan hastaların yaklaşık üçte birinde internal mammary lenf nodları tespit edilmiştir ve bunların yaklaşık %63-%92'si ameliyat sırasında toplanabilmiştir. Toplanan lenf nodlarının %11-%27'sinde metastazlar saptanmıştır (146,147). İMLN'na metastazın meme kanserinde prognozu önemli ölçüde kötüleştirdiği ve medial tümörleri olan hastalarda lateral tümörleri olanlara kıyasla daha kötü prognozun nedeninin böyle metastazların yetersiz tedavisi olduğunu öne sürdüğü şüphesizdir (148). Son çalışmalarda, iç meme metastatik SLN'lere sahip hastaların, 1.5 cm'den daha büyük tümörlere sahip olanların ilişkili olduğu daha yüksek bir oranla uzak metastazlar nedeniyle daha kötü sağ kalıma

sahip olduğu bulunmuştur. Ancak, İMLN biyopsisinin önemi hala tartışmalıdır. İMLN'nın haritalanmasının evre göçüne ve radyoterapi ve sistemik tedaviye ilişkin tedavi planlamasında değişikliklere neden olduğu kanıtları vardır, ancak morbidite, tedavi ve sağkalım açısından sonucu iyileştireceğine dair daha fazla kanıt ihtiyacı vardır (147,149). Bu nedenle, teknik olarak mümkünse, 70 yaşından küçük ve 1,5 cm'den büyük tümörleri olan hastalarda internal mammary SLN'lerinin cerrahi olarak çıkarılması düşünülebilir (150).

3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışma tasarımı ve katılımcılar

Bu çalışma prospektif, tek merkezli bir çalışmadır. Çalışmamızda birincil amacımız, sentinel lenf nodunu bulmak için izosulfan blue enjeksiyonu sonrası yapılan masajın gerekli olup olmadığını ortaya koymaktır.

Çalışmadaki ikincil amacımız ise, masaj yapılan ve yapılmayan gruplarda sentinel lenf nodunun bulunmasını etkileyebilecek vücut kitle indeksi ve yaş gibi faktörleri ve sentinel lenf nodunun bulunma süresini etkileyen parametreleri ortaya koymaktır.

Çalışmaya 03.12.2021 ile 12.06.2023 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesine başvuran 77 hasta dahil edildi. Görüntüleme yöntemleri ile aksiller tutulumu saptanmamış, sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması planlanan, invaziv duktal, invaziv lobüler karsinom ve duktal karsinoma in situ tanılı, kadın meme kanseri hastalar çalışmaya dahil edildi. Bütün katılımcıların yaşı 18'den büyüktü. Erkek meme kanseri tanılı hastalar, neoadjuvant tedavi almış hastalar, daha önce aksiller bölgeye cerrahi müdahale görmüş hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunca 26/10/2020 tarihinde 47 sayılı toplantısında alınan 25 numaralı karar ile onaylandı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam belgesi alındı.

Bu çalışma 20.478.486 protokol numarasıyla Clinical Trials veritabanına kaydedilmiştir.

Katılımcıların demografik özellikleri ve uygulanan yöntem tablo 7'de belirtildi.

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özelliklerine göre dağılımı

	Masajlı	Masajsız
Yaş		
<65	31	28
≥65	9	9
Vücut kitle indeksi		
<30	24	22
≥30	16	15
Sentinel lenf nodu		
Bulunan	39	34
Bulunamayan	1	3
Patoloji		
İnvaziv duktal karsinom	34	29
İnvaziv lobüler karsinom	2	4
İnvaziv duktal + lobüler karsinom	1	0
Duktal karsinoma in situ	3	4
Meme Cup		
a-b	16	13
c	15	16
d-e	9	8
Kesi sayısı		
Tek kesi	30	23
Çift kesi	10	14

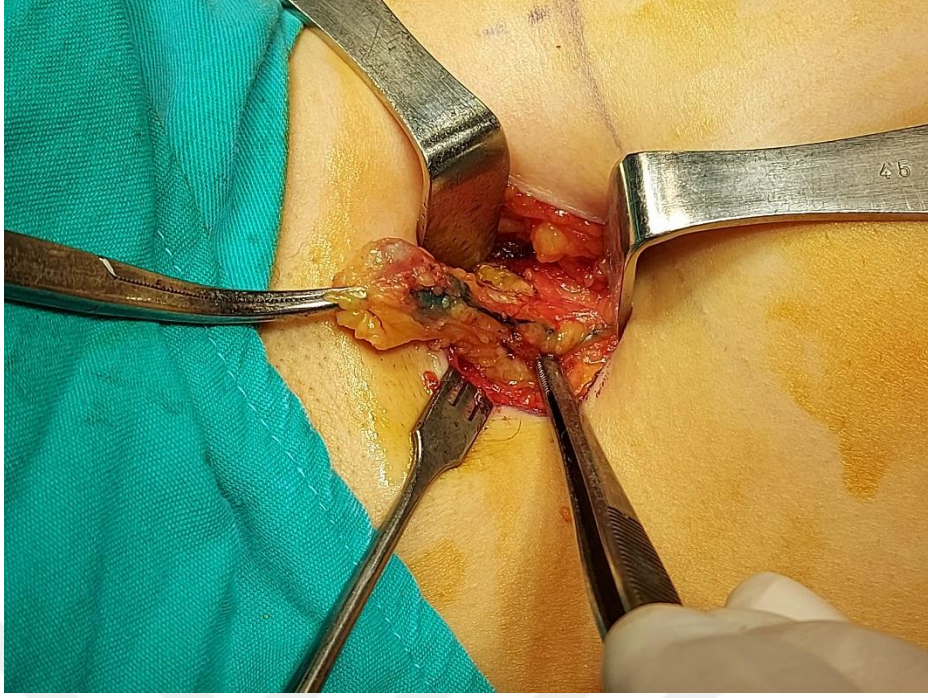
Hazırlık

Hastalar masaj yapılan ve yapılmayan iki gruba ayrıldı. Hangi hastaya masaj yapılıp yapılmayacağı, hastalara çektirilen kura yöntemi ile belirlendi. Hastalara kendilerine hangi yöntemin uygulanacağı bildirilmedi. Sentinel lenf nodunun bulunmasında vücut kitle indeksinin ve yaşın etkisi olduğu düşünüldüğü için hastalara kura çektirilirken bu kriterler göz önüne alındı. Böylece masaj yapılan ve yapılmayan gruplarda yaş ve VKİ'ne göre benzer özellikte hastaların sayısının eşit olması sağlandı.

Kura çekimi ve hastaların kayıt altına alınması kliniğimizde çalışan tarafsız ve çalışmaya dahil olmayan doktorlar tarafınca yapıldı.

Sentinel lenf nodu biyopsisi

Hastalara anestezi indüksiyonu sırasında, izosulfan blue'nun anafilaksi riskini önlemek için, intravenöz 2 ml antihistaminik ajan feniramin hidrogen maleat (Avil, Sandoz®) enjeksiyonu yapıldı. Subareolar bölgeye 5 ml, %1'lik izosulfan blue (Gül Biyokimya Laboratuvarı) enjeksiyonu yapıldı. Masaj yapılacak olan gruba enjeksiyon bölgesine, meme elle göğüs duvarı arasında ritmik olarak sıkıştırılacak şekilde 5 dakika masaj yapıldı. Masaj yapılmayacak olan grupta ise enjeksiyon sonrası 5 dakika beklendi. Hastalara yapılacak cerrahi müdahaleye göre sentinel lenf nodunu bulmaya yönelik insizyonların nasıl yapılacağına karar verildi. Total mastektomi yapılacak hastalarda Francis Stewart kesisinin lateral kenarından aksillaya ulaşıldı. Meme koruyucu cerrahi yapılacak hastalarda, tümörün lokalizasyonu aksillaya yakınsa, memeden aksillaya uzatılan tek insizyon ile; tümörün lokalizasyonu aksilladan uzaksa, aksillaya yönelik kıl köklerinin bitiminden yapılan insizyon ile; subkutan mastektomilerde ise aksillaya yönelik kıl köklerinin bitiminden yapılan direkt insizyon ile aksillaya ulaşıldı. Yapılan insizyonu takiben, mavi boyalı lenf kanal/kanalları bulundu. Bu kanallar takip edilerek sentinel lenf nodları araştırıldı. (**Resim 1**). Sentinel lenf nodunun bulunup bulunmadığı, bulundu ise insizyondan itibaren kaçırıncı dakikada bulunduğı not edildi. Her bir hastanın sentinel lenf nodunun patoloji sonucu (benign-malign) not edildi.



RESİM 1. Lenfatik kanallar izlenerek sentinel lenf nodunun bulunması

Örneklem büyüklüğü

Power analiz yöntemi ile güç %80, $p:0.05$, fark %20 alınarak çalışma için en az 71 katılımcının yeterli olacağı hesaplandı.

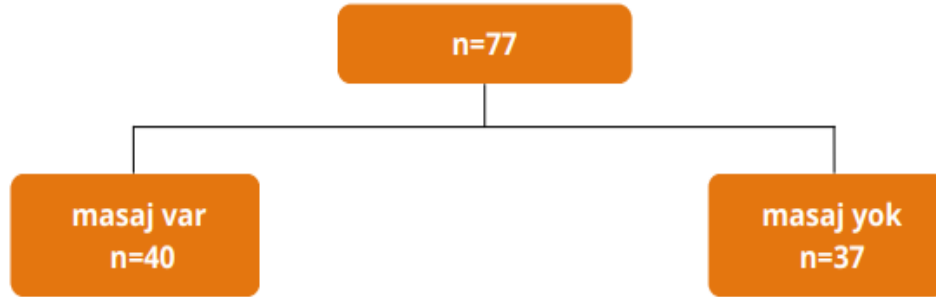
İstatistiksel analiz

Bulgular, araştırmacılar tarafınca kaydedildi, IBM SPSS Statistics 24 v. programında işlendi. Tamamlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma, en düşük, en yüksek değerleri) Ki kare testi, Fisher exact test, bağımsız grupta student T testi, Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 03.12.2021 ile 12.06.2023 tarihleri arasında toplam 77 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilenlerin hastaların hiçbirisi çalışma dışı bırakılmadı. Power analizle hesaplanan hasta sayısına ulaşıldıktan sonra, VKİ ve yaş dağılımlarına göre masaj yapılan ve yapılmayan hastaların dengeli dağılımı sağlanmasıyla beraber çalışmaya son verildi.

Hastalar masaj yapılan ve masaj yapılmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. 77 hastanın 40'ına masaj yapıldı, 37'sine masaj yapılmadı (şekil 1).



Şekil 1. Masaj yapılan ve yapılmayan hastaların sayılarının dağılımı

77 hastanın 18'i 65 yaş üstüydü. 31'inin VKİ 30'un üzerindeydi.

Tablo 8. VKİ ve yaşa göre hastaların dağılımı

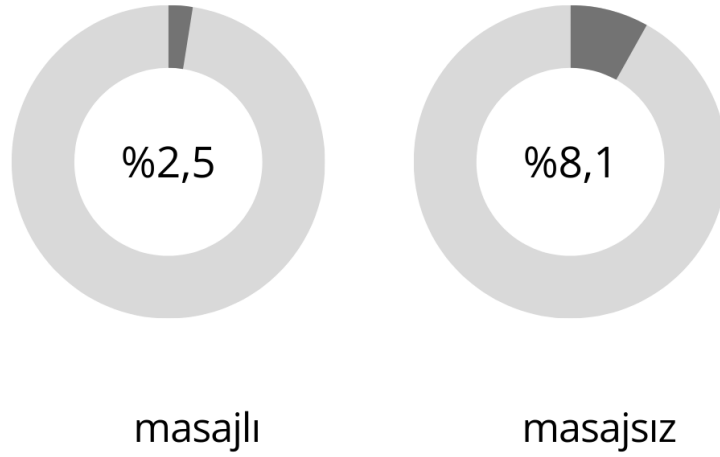
	VKİ<30	VKİ≥30
Yaş<65	36 hasta	23 hasta
Yaş≥65	10 hasta	8 hasta

Tablo 9. Hastaların özelliklerine göre sentinel lenf nodunun bulunmasında masajın etkisinin karşılaştırılması

	Masajlı hasta sayısı	Masajsız hasta sayısı	P değeri
Sentinel lenf nodu Bulunan Bulunamayan	39 1	34 3	0.346
Yaş <65 ≥65	31 9	28 9	0.599 1.000
Vücut kitle indeksi <30 ≥30	24 16	22 15	-* 0.333
Patoloji İnvaziv duktal karsinom İnvaziv lobüler karsinom İnvaziv duktal+lobüler karsinom Duktal karsinoma in situ	34 2 1 3	29 4 0 4	0.590 1.000 -* -*
Meme Cup a-b c d-e	16 15 9	13 16 8	-* 0.484 1.000
Kesi sayısı Tek kesi Çift kesi	30 10	23 14	0.434 1.000

*Bir gruptaki hastaların tamamında sentinel lenf nodu bulunduğu durumlarda p değeri hesaplanamamaktadır.

Masaj yapılan ve masaj yapılmayan hastalarda sentinel lenf nodunun bulunup bulunmaması karşılaştırıldığında, masaj yapılan hastaların %2.5'inde sentinel lenf nodu bulunamazken, masaj yapılmayan hastaların %8.1'inde sentinel lenf nodu bulunamadı (şekil 2). Sentinel lenf nodunun bulunmasında, masaj yapılması ve yapılmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.346).

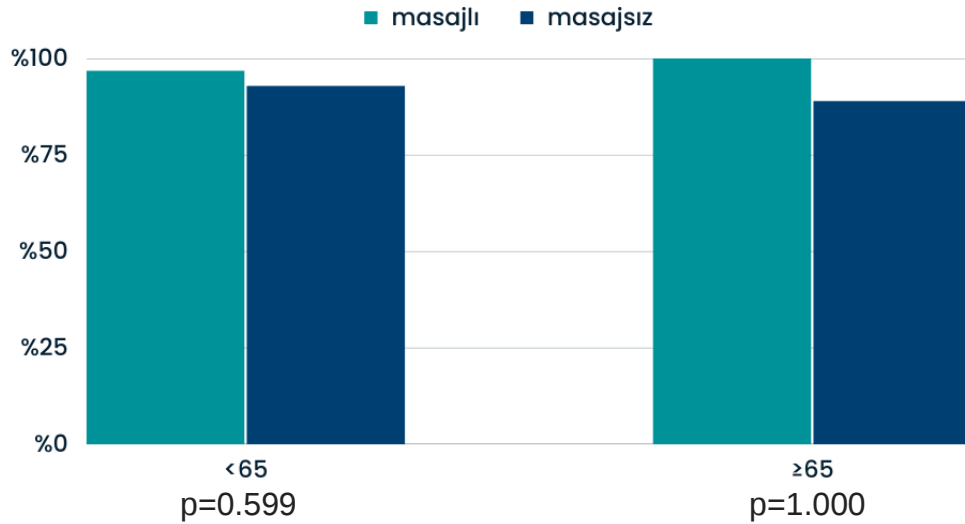


Şekil 2. Masaj yapılan ve yapılmayan hastalarda sentinel lenf nodunun bulunamama yüzdeleri (p=0.346)

1. Yaşa göre değerlendirme

Yaşı 65'ten küçük hastalarda, masaj yapılan grubun %96.8'inde, masaj yapılmayan grubun %92,9'unda sentinel lenf nodu bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.599).

Yaşı 65 ve 65'ten büyük hastalarda, masaj yapılan grubun %100'ünde, masaj yapılmayan grubun %88,9'unda sentinel lenf nodu bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=1.000).

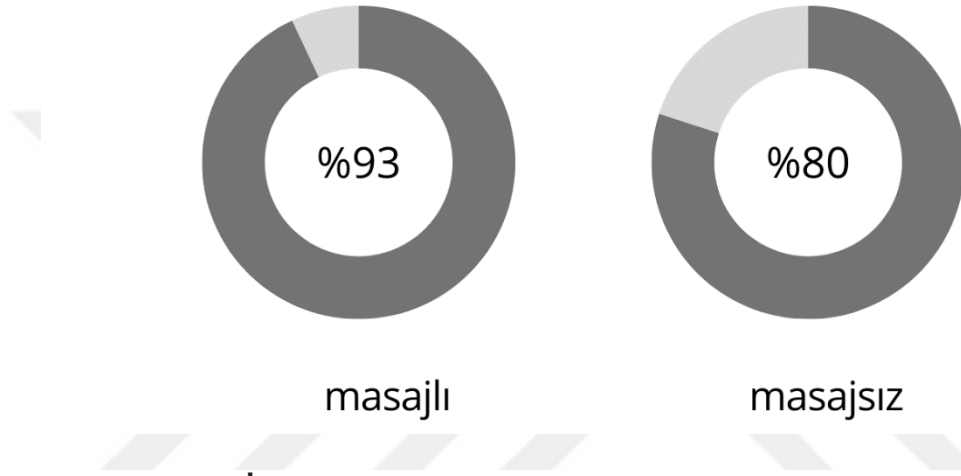


Şekil 3. Yaşa göre masaj yapılan ve yapılmayan hastalarda sentinel lenf nodunun bulunma oranlarının karşılaştırılması

2.Vücut kitle indeksine göre değerlendirme

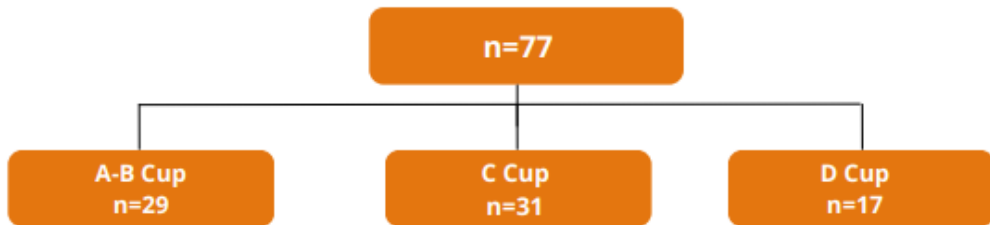
VKİ 30'un altında olan masaj yapılan ve yapılmayan hastaların tamamında sentinel lenf nodu bulundu.

VKİ 30'un üzerinde olan hastaların masaj yapılan grupta %93 oranında sentinel lenf nodu bulunurken, masaj yapılmayan grupta %80 oranında sentinel lenf nodu bulundu (Şekil 4). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.333$).



Şekil 4. VKİ≥30 olan hastalarda masaj yapılan ve masaj yapılmayan gruplarda sentinel lenf nodunun bulunma oranları ($p=0.333$)

Araştırmamızda 77 hastanın meme cup ölçümlerine göre dağılımları Şekil 5'te gösterilmiştir.

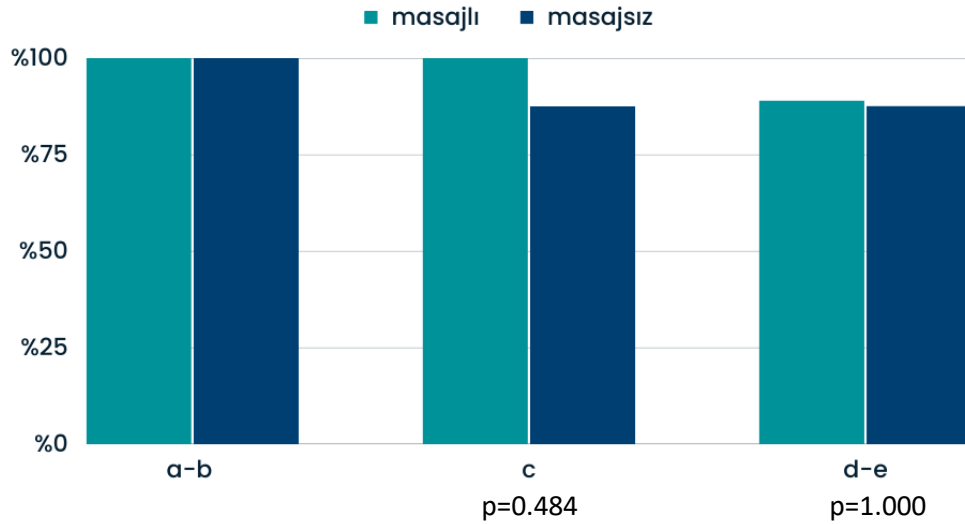


Şekil 5. Hastaların meme cup ölçümlerine göre dağılımı

Meme ölçüsü a ve b cup olan hastaların tamamında sentinel lenf nodu bulundu.

Meme ölçüsü c cup olan hastaların, masaj yapılanlarının %100'ünde sentinel lenf nodu bulunurken, masaj yapılmayanlarının %87.5'inde sentinel lenf nodu bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.484$).

Meme ölçüsü d ve e cup olan hastaların masaj yapılanlarının %88,9'unda sentinel lenf nodu bulunurken, masaj yapılmayanlarının %87.5'inin sentinel lenf nodu bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1.000$).



Şekil 6. Meme cup ölçülerine göre masaj yapılan ve yapılmayan hastalarda sentinel lenf nodunun bulunma oranları

3. Patolojiye göre değerlendirme

Hastaların patolojik tanılarına göre sentinel lenf nodunun bulunmasında masajın etkisi olup olmadığı araştırıldı.

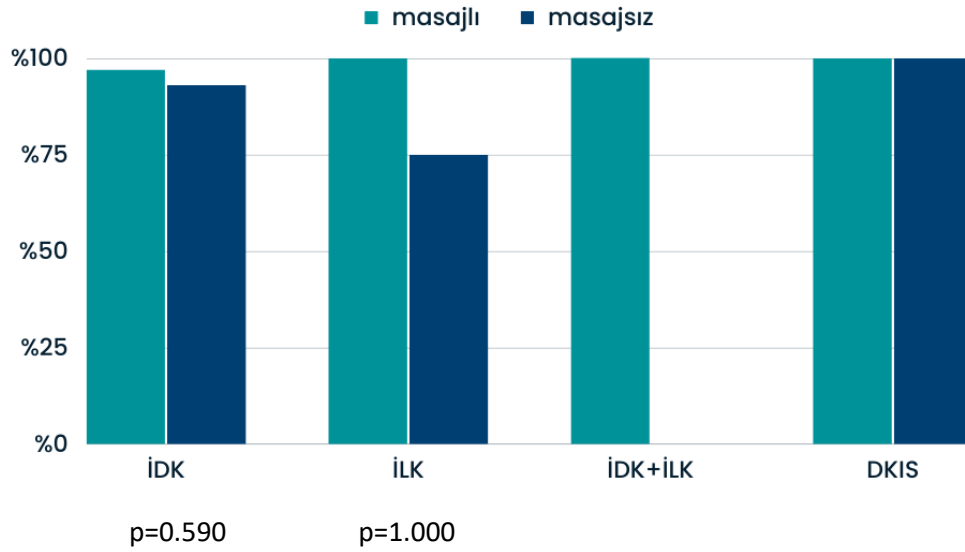
İnvaziv duktal karsinom tanılı 63 hastanın 34'üne masaj yapıldı, 29'una masaj yapılmadı. Masaj yapılan hastaların %97'sinde sentinel lenf nodu bulundu. Masaj yapılmayan hastaların %93'ünde sentinel lenf nodu bulundu.

Masaj yapılması ve yapılmaması arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.590$).

İnvaziv lobüler karsinom tanılı 6 hastanın 2'sine masaj yapıldı. 4'üne masaj yapılmadı. Masaj yapılan hastaların %100'ünde sentinel lenf nodu bulundu. Masaj yapılmayan hastaların %75'inde sentinel lenf nodu bulundu. Masaj yapılması ve yapılmaması arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=1.000$).

İnvaziv duktal ve invaziv lobüler karsinom tanılı 1 hasta vardı. Bu hastaya masaj yapıldı ve sentinel lenf nodu bulundu.

Duktal karsinoma in situ tanılı 7 hastanın 3'üne masaj yapıldı, 4'üne masaj yapılmadı. Tüm hastalarda sentinel lenf nodu bulundu.

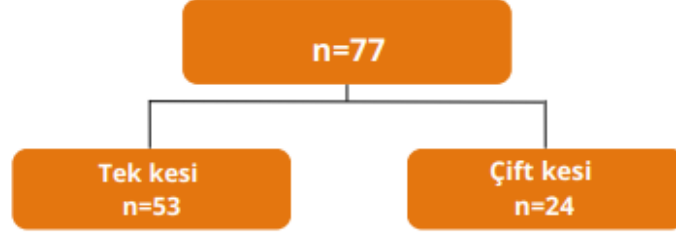


*İDK: invaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, DKIS: Duktal karsinoma in situ

Şekil 7. Hastaların patolojilerine göre masaj yapılan ve yapılmayan hastalarda sentinel lenf nodunun bulunma oranları

4.Kesi sayısına göre değerlendirme

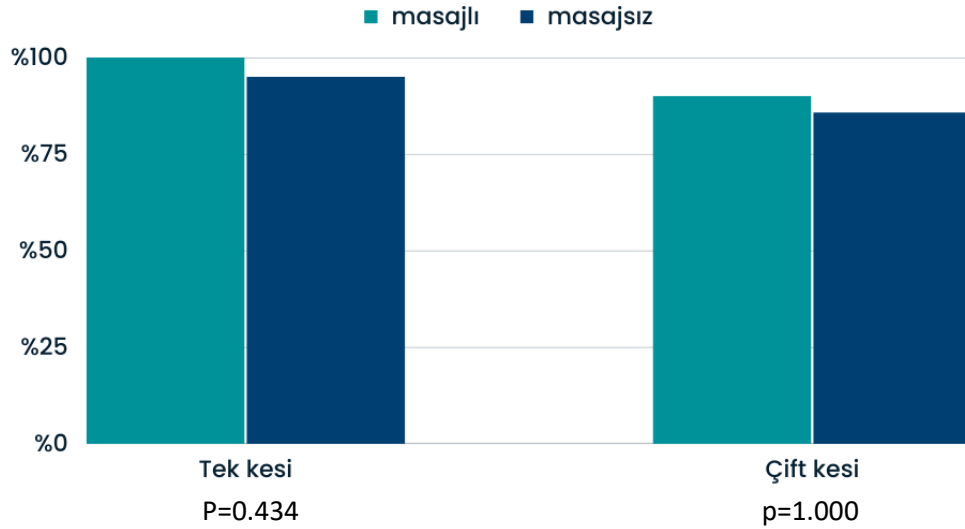
Çalışmamızda insizyonları, meme rezeksiyonu için yapılan tek kesiden aksillaya ulaşılması ve meme rezeksiyonundan ayrı ikinci kesi ile aksillaya yaklaşılmamasına göre iki gruba ayırdık.



Şekil 8. Hastaların, yapılan kesilerin sayılarına göre dağılımları

Tek kesiyle ameliyat edilen hastalarda, masajın sentinel lenf nodunun bulunmasına etkisine baktığımızda, masaj yapılan grubun %100'ünde sentinel lenf nodunu bulduk. Masaj yapılmayanların %95'inde sentinel lenf nodunu bulduk. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.434$).

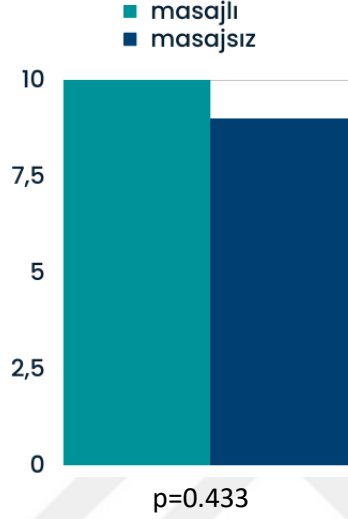
Çift kesiyle ameliyat edilen hastalarda, masajın sentinel lenf nodunun bulunmasına etkisine baktığımızda, masaj yapılan grubun %90'ında sentinel lenf nodunu bulduk. Masaj yapılmayanların %85,7'sinde sentinel lenf nodunu bulduk. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1.000$).



Şekil 9. Kesi sayısına göre masaj yapılan ve yapılmayan hastalarda sentinel lenf nodunun bulunma oranları

5.Sentinel lenf nodunun bulunma sürelerinin karşılaştırılması

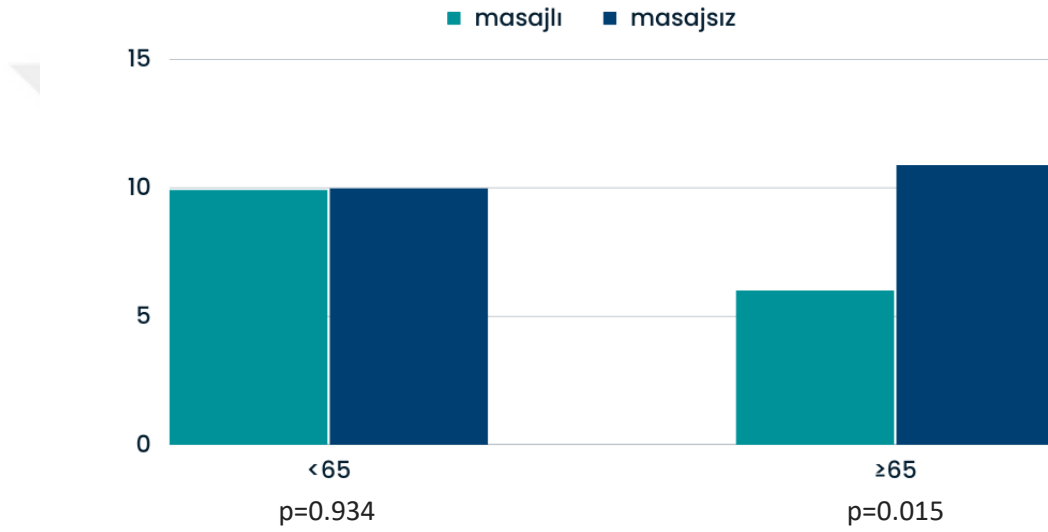
Masaj yapılmasının sentinel lenf nodunu bulma süresini etki edip etmediği karşılaştırıldığında, masaj yapılan hastalarda ortalama 10,02 dakikada bulunduğu, masaj yapılmayanlarda ise ortalama 9 dakikada bulunduğu hesaplandı (şekil 10). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.433$).



Şekil 10. Masaj yapılan ve masaj yapılmayan hastalarda sentinel lenf nodunun bulunma sürelerinin karşılaştırılması

65 yaş altındaki hastaların masaj yapılanlarında ortalama 9.90 dakikada sentinel lenf nodu bulunurken, masaj yapılmayanlarında ortalama 9.76 dakikada sentinel lenf nodu bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.934$).

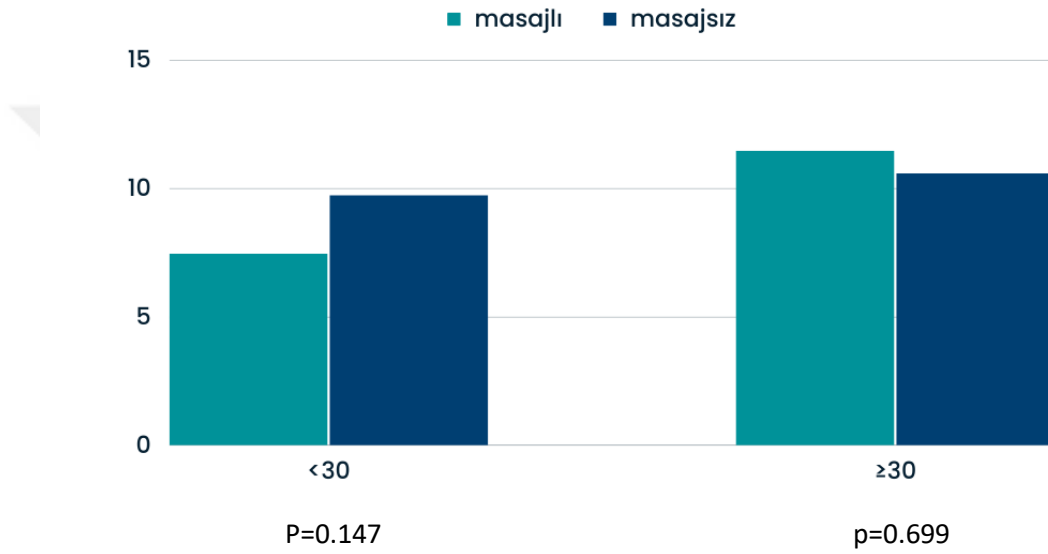
65 yaş ve üzerindeki hastaların masaj yapılanlarında ortalama 6 dakikada sentinel lenf nodu bulunurken, masaj yapılmayanlarında ortalama 10.87 dakikada sentinel lenf nodu bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.015$).



Şekil 11. Yaşlara göre hastaların sentinel lenf nodu bulma süresinin masaj yapılan ve yapılmayanlarda karşılaştırılması

VKİ 30'un altında olan hastaların masaj yapılanlarında sentinel lenf nodu ortalama 7.45 dakikada bulundu. Masaj yapılmayanlarında ortalama 9.72 dakikada bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.147$).

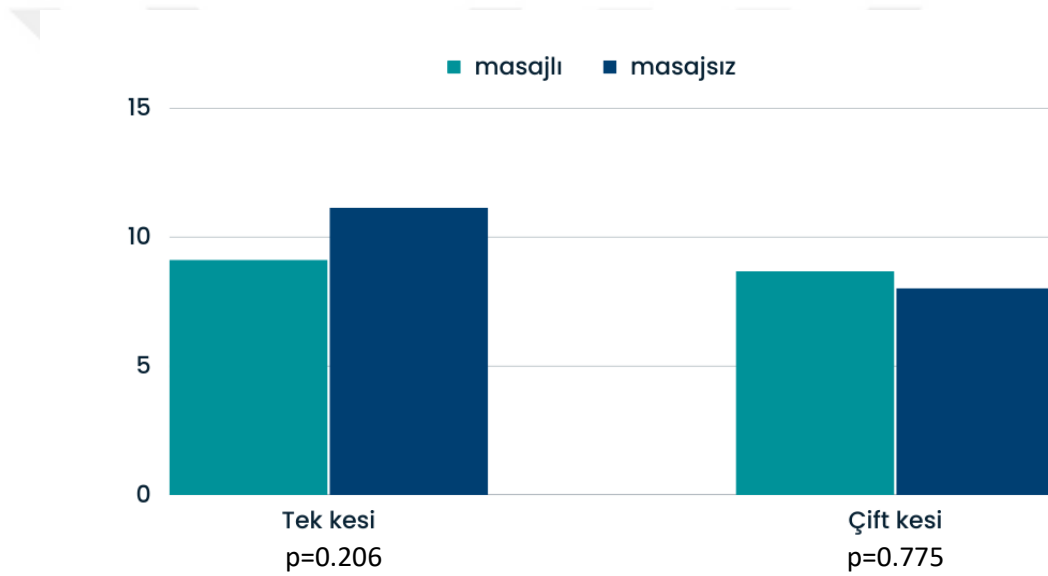
VKİ 30 ve üzerinde olan hastaların masaj yapılanlarında sentinel lenf nodu ortalama 11.46 dakikada bulundu. Masaj yapılmayanlarında ortalama 10.58 dakikada bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.699$).



Şekil 12. VKİ'lerine göre masaj yapılan ve yapılmayan hastalarda sentinel lenf nodunun bulunma sürelerinin kıyaslanması

Tek kesiyle ameliyat edilen hastalarda masajın sentinel lenf nodunu bulma süresine etkisine bakıldığında, masaj yapılan grupta sentinel lenf nodu ortalama 9.1 dakikada, masaj yapılmayan grupta sentinel lenf nodu ortalama 11.13 dakikada bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.206$).

Çift kesiyle ameliyat edilen hastalarda masajın sentinel lenf nodunu bulma süresine etkisine bakıldığında, masaj yapılan grupta sentinel lenf nodu ortalama 8.66 dakikada, masaj yapılmayan grupta sentinel lenf nodu ortalama 8 dakikada bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.775$).



Şekil 13. Kesi sayısına göre masaj yapılan ve yapılmayan hastalarda sentinel lenf nodunun bulunma süresinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodunu bulmak için izosulfan blue enjeksiyonu sonrası yapılan masaj işleminin sentinel lenf nodunun bulunmasında ve bulma süresinde etkisi olup olmadığını araştırdık. Çalışmamız sonucunda masaj yapılan ve masaj yapılmayan gruplar arasında sentinel lenf nodunun bulunması açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Masajın sentinel lenf nodunu bulma süresine etkisine bakıldığında, masajlı ve masajsız gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Hastalar, yaş, vücut kitle indeksi, meme cup ölçüsü, patolojik tanıları ve cerrahi kesi sayısı açısından değerlendirildi. Masaj yapılan ve yapılmayan gruplar arasında sadece 65 yaş ve üstü hastaların sentinel lenf nodunun bulunma süresinde anlamlı farklılık saptandı. Masaj yapılanlarda bu süre daha kısa idi.

1997 yılında Silverstein ve Bart (151), duktal karsinoma in situ tanılı bir hastanın aksiller lenf nodunda immunohistokimyasal yöntemleri kullanarak kanser hücresi bulduklarını belirtmiştir. Benzer olarak 1999 yılında Dowlatshahi ve ark.(152), 5mm'den küçük invaziv duktal karsinomlu 6 hastanın 5'inde aksiller lenf nodu metastazı saptamıştır. Bu çalışmalarda lenf nodlarının daha detaylı incelenmesi sonucunda bu metastazların bulunduğu öne sürülmüştür. Rosser ise bu çalışmalardan yola çıkarak yeni bir hipotezde bulundu. Gizli mikrometastazların, meme kanserinin doğal biyolojisinin bir parçası olmadığını, sentinel lenf nodunun tespiti ve çıkarılmasında kullanılan farklı yöntemlerin neden olduğu meme dokusuna verilen travmalardan kaynaklandığını ileri dürdü (7). Diaz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Rosser'in hipotezi test edilmiştir. İnvaziv duktal karsinom ve/veya duktal karsinoma in situ hastalarının meme masajı destekli SLN lokalizasyonunu takiben subkapsüler sinüslerinde, çapı 0.2 mm'den küçük olan ve kabul görmüş metastaz özelliklerine sahip olmayan epitelyal hücreler ve hücre kümelerinin daha sık görüldüğü bulunmuştur. Özellikle, rutin ışık mikroskobuyla ve/veya sitokeratin-immünboyalı kesitlerde tespit edilen bu

epitelyal hücreler ve hücre kümeleri, masaj yapılmadan SLNB yapılan hastaların %3.4'ünde ve masaj yapıldıktan sonra SLN biyopsisi yapılan hastaların %9.9'unda izlenmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu bulgular, meme masajı destekli SLN lokalizasyonunun, epitelyal hücrelerin sentinel lenf nodlarına kanser hücresi taşıma şekli olduğunu düşündürmüştür (153). SLN tespitinde masajın kullanılmaması, masaja bağlı olası tümör hücre yayılımını engelleyecektir.

Literatürde sentinel lenf nodunun bulunma oranları %92-94 arasında değişmektedir (154). Bizim çalışmamızda masaj yapılan ve yapılmayan hastalarda sentinel lenf nodunun bulunma oranı %94.2 idi ($n=73$). Masaj yaptığımız hastaların %97.5'inde, masaj yapmadıklarımızın %91.9'unda sentinel lenf nodu bulundu. Bu bulguların literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Shenoy ve ark.'nın yaptığı çalışmada (8), mavi boya sonrası yapılan masajın SLN tespit oranını veya bulunma süresini iyileştirmediği görülmüştür. Bu çalışmada masaj yapılan ve yapılmayan grupları eşit deneyimde iki ayrı cerrah opere etmiştir. Masaj yapılmayan gruptaki hastalara mavi boya sonrası hemen operasyona başlanmış, masaj yapılan grupta ise mavi boya sonrası 3-5 dakika masaj yapılmıştır. Toplam 100 hastanın 50'sine masaj yapılmış, 50'sine masaj yapılmamıştır. Masaj yapılan grupta %94 ($n=47$) oranında, masaj yapılmayan grupta %94 ($n=47$) oranında sentinel lenf nodu bulunmuştur. Masaj yapılmayan grupta insizyon başlangıcından itibaren ortalama 9.3 dakikada, masaj yapılan grupta insizyon başlangıcından itibaren ortalama 7.6 dakikada sentinel lenf nodu bulunduğu bildirilmiştir. Masaj yapılan süre eklenildiğinde iki grupta sentinel lenf nodunun çıkarılması için geçen süreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgular, çalışmamızda masaj yapılan ve yapılmayan gruplar arasında sentinel lenf nodunun bulunması ve bulunma süresi arasında fark olmaması açısından benzerdir. Shenoy ve ark.larının çalışmasında hastaların demografik özellikleri belirtilmemiştir. Ayrıca vücut kitle indeksi ve yaş açısından standardize edilmemiştir. İki ayrı cerrah tarafından operasyonların yapılması ve masaj yapılan grupta masajın süresinin standardize edilmemesi çalışmanın zayıf yönlerindendir. Bizim çalışmamızda tüm operasyonlar

deneyimli tek cerrah tarafından gerçekleştirilmiş olup, her hastada masaj ve bekleme süreleri standardize edilmiştir.

Meme masajının SLN'yi bulma oranına etkisini araştıran Bass ve ark. yaptığı bir çalışmada (155), hastalar 3 grubu ayrılmış. Tüm gruplarda SLN hem mavi boya hem de radyokolloid madde yöntemiyle araştırılmıştır. Radyokolloid madde enjeksiyonu ameliyattan 6 saat önce yapılmıştır. 1. Gruba masaj yapılmamış, 2. gruba mavi boya sonrası 5 dakika masaj yapılmış ve radyokolloid uygulanmış, 3. grupta ise hem mavi boya hem radyokolloid enjeksiyonu sonrası 5 dakika masaj uygulanmıştır. Masajın hem mavi boyayla sentinel lenf nodunun bulunma oranını hem de radyokolloid ile sentinel lenf nodunun bulunma oranını artırdığı bulunmuştur. Çalışmada hastaların demografik özelliklerine yer verilmemiştir. Ayrıca her hastada sentinel lenf nodunu bulmak için kullanılan iki yöntemin olması, masajın her bir yöneme etkisini gözlemleme üzerindeki objektifliğinde soru işaretlerini akla getirmektedir. Bizim çalışmamızda masajın tek bir yöntem üzerine etkisi araştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamız, hastaların demografik özellikleri dikkate alınarak masajın sentinel lenf nodunu bulma üzerine etkisini araştıran tek çalışmadır.

Hastaların demografik özellikleri ile sentinel lenf nodu bulunmasını karşılaştıran çalışmalara bakıldığında ise Soran ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada sentinel lenf nodunun lenfosintigrafik olarak tespitinde yaşı önemli bir belirteç olduğu görülmüştür (156). Cox ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada da yaşı artmasıyla sentinel lenf nodunun bulma oranının azaldığı görülmüştür (157). Cox ve ark.'na göre yaşlı hastalarda sentinel lenf nodunun bulunma oranının azalma sebebi net değildir. Cox, yaşla beraber anatomik değişiklikler, özellikle meme dokusundaki yağın artışının lenfatik akışı azaltabileceğini ileri sürmüştür (157).

Soran ve ark.'nın yaptığı çalışmada (156), VKİ 30'un üzerinde olan hastalarda lenfosintigrafik olarak sentinel lenf nodunun bulunma oranının azaldığı saptanmıştır. Cox ve ark.'nın yaptığı çalışmada (157), ise sentinel

lenf nodunun bulunmadığı hastaların ortalama VKİ 29.54 iken, sentinel lenf nodu bulunan hastaların ortalama VKİ 26.42 idi. Bu nedenle çalışmamızda masajın etkisini değerlendirebilmek için masajlı ve masajsız grupta VKİ benzer özellikte olan hastaların sayılarının dengeli olmasını sağladık. Bizim çalışmamızda vücut kitle indeksi 30'un altında olan tüm hastalarda sentinel lenf nodu bulundu. Vücut kitle indeksi 30 ve 30'un üzerindeki hastalarda ise %12.9 oranında sentinel lenf nodu bulunamadı. Sentinel lenf nodunun bulunmasında VKİ 30 altı ile VKİ 30 ve üzerindeki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Masaj yapılan ve yapılmayan hastaların sentinel lenf nodlarının bulunma oranı ve bulunma süresinde anlamlı farklılık bulunmaması, hastaya anestezi indüksiyonu ile birlikte izosulfan blue enjeksiyonunun yapılmasının cerrahi süreyi kısaltacağını göstermektedir. Hastanın steril boyanması öncesi enjeksiyonun yapılması ile, hastanın örtülmesi ve pozisyonun verilmesi tamamlanana kadar mavi boyanın aksillaya ulaşması için gerekli süre dolacaktır ve cerrah beklemeden operasyona başlayabilecektir. 65 yaş ve üzerindeki hastalarda ise masaj yapmanın sentinel lenf nodu bulma süresine pozitif etkisi göze alındığında, ileri yaş hastalarda masaj tercih edilebilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, meme kanserli hastalarda, sentinel lenf nodunu bulmak için, izosulfan blue enjeksiyonu sonrası masaj yapılması gerekli değildir. Sentinel lenf nodunu bulamadığımız 4 hastanın tamamının VKİ'nin 30 ve 30 üzerinde olması, sentinel lenf nodunun bulunmasında masaj dışında faktörlerin de rol oynayabileceğini, bu durumun net olarak ortaya konabilmesi için prospektif randomize çalışmaların gerekli olduğunu düşünmekteyiz.



7. ÖZET

MEME KANSERLİ HASTALARDA İZOSULFAN BLUE ENJEKSİYONU SONRASI SENTİNEL LENF NODUNUN BULUNMASINDA MASAJ GEREKLİ MİDİR?

Sezgi Erel, Teoman Coşkun

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Manisa, Türkiye

Amaç: Meme kanseri, kadınlarda en sık teşhis edilen kanserdir. Meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu durumu, tedavi protokolünü ve prognozu belirlemede önemli bir göstergedir. Aksiller lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) kullanılmaktadır. Sentinel lenf nodunun tespitinde kullanılan yöntemlerden biri izosulfan blue enjeksiyonu olup, boyanın uygulanması sonrasında yapılan meme masajının tümör hücrelerinin yayılma ihtimalini artırabileceği ve gerekli olmadığı yönünde çalışmalar vardır. Bu çalışmamızda, masajın tümör hücrelerinin yayılma ihtimalini artırması, cerrahi insizyona hastanın anestezi indüksiyonundan sonra daha geç başlanması durumunu göz önüne alarak; SLNB için masajın gerçekten gerekli olup olmadığını araştırdık.

Yöntem: Aralık 2021-Haziran 2023 tarihleri arasında MCBÜ Hafsa Sultan Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde meme kanseri tanısı konmuş ve görüntüleme yöntemleri ile aksiller tutulum saptanmamış, sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması planlanan 77 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar masaj yapılan ve yapılmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı, izosulfan blue enjeksiyonu sonrası masaj yapılan ve yapılmayan gruplarda sentinel lenf nodunun bulunup bulunmadığı araştırıldı. Hastaların yaşları, vücut kitle indeksleri, meme cup ölçüleri, patolojik tanıları, cerrahi kesi sayıları ve sentinel lenf nodunu bulunma süreleri kayıt altına alındı.

Bulgular: Çalışmaya 77 kadın hasta dahil edildi. Hastalar masaj yapılan ve masaj yapılmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. 77 hastanın 40'ına masaj yapıldı, 37'sine masaj yapılmadı. Masaj yapılanların %2.5'inde sentinel lenf

nodu bulunamazken, masaj yapılmayanların %8.1'inde sentinel lenf nodu bulunamadı. Veriler IBM SPSS Statistics 24 v. Programında işlendi. Sentinel lenf nodunun bulunmasında, masaj yapılması ve yapılmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.346$). Hastalar, yaş, vücut kitle indeksi, meme cup ölçüsü, patolojik tanıları ve cerrahi kesi sayısı açısından ayrı ayrı değerlendirildi bu parametreler göz önüne alınarak yapılan analizlerde sentinel lenf nodunun bulunmasında masaj yapılan grup ile masaj yapılmayan grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. 65 yaş ve üzerindeki hastaların masaj yapılanlarında ortalama 6 dakikada sentinel lenf nodu bulunurken, masaj yapılmayanlarında ortalama 10.87 dakikada sentinel lenf nodu bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.015$).

Sonuç: Meme kanserli hastalarda, sentinel lenf nodunu bulmak için, izosulfan blue enjeksiyonu sonrası masaj yapılması gerekli değildir. Sentinel lenf nodunu bulamadığımız 4 hastanın tamamının VKİ'nin 30 ve 30 üzerinde olması, sentinel lenf nodunun bulunmasında masaj dışında faktörlerin de rol oynayabileceğini, bu durumun net olarak ortaya konabilmesi için prospektif randomize çalışmaların gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelime: meme kanseri, sentinel lenf nodu biyopsisi, izosulfan blue, masaj

8. ABSTRACT

IS MASSAGE NECESSARY FOR THE DETECTION OF THE SENTINEL LYMPH NODE AFTER ISOSULFAN BLUE INJECTION IN BREAST CANCER PATIENTS?

Sezgi Erel, Teoman Coşkun

Manisa Celal Bayar University Hospital, Department of General Surgery
Manisa, Turkey

Objective: Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women. The status of axillary lymph nodes in breast cancer patients is an important indicator in determining the treatment protocol and prognosis. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is used in the evaluation of axillary lymph node involvement. One of the methods used to detect the sentinel lymph node is the injection of Isosulfan Blue. There are studies suggesting that massaging the breast after applying the dye may increase the likelihood of tumor cell spread and may not be necessary. In this study, considering the possibility of massage increasing the spread of tumor cells and the delay in starting surgery after the patient's anesthesia induction, we investigated whether massage is truly necessary for SLNB.

Method: Between December 2021 and June 2023, 77 female patients diagnosed with breast cancer at MCBÜ Hafsa Sultan Hospital Department of General Surgery, with no clinical axillary involvement and planned for sentinel lymph node biopsy, were included in the study. The patients were divided into two groups: one group received breast massage, and the other group did not receive any massage. After the injection of Isosulfan Blue, the presence or absence of the sentinel lymph node was investigated in both groups. The patients' ages, body mass indexes, breast cup sizes, pathological diagnoses, number of surgical incisions, and time taken to find the sentinel lymph node were recorded.

Results: The study included 77 female patients, who were divided into two groups: those who received breast massage and those who did not. Out of the 77 patients, 40 received massage, while 37 did not. In the group that received massage, 2.5% did not have a sentinel lymph node detected, whereas in the group that did not receive massage, 8.1% did not have a sentinel lymph node detected. The data were processed using IBM SPSS Statistics 24 software. There was no statistically significant difference between the presence or absence of the sentinel lymph node and whether massage was performed or not ($p=0.346$).

The patients were evaluated separately in terms of age, body mass index, breast cup size, pathological diagnosis, and the number of surgical incisions. Based on these parameters, the analysis comparing the group that received massage with the group that did not receive massage showed no statistically significant difference in the detection of the sentinel lymph node.

Among patients aged 65 and above, the average time to detect the sentinel lymph node was 6 minutes in the group that received massage and 10.87 minutes in the group that did not receive massage. The difference between the two groups was statistically significant ($p=0.015$).

Conclusion: As a result, in breast cancer patients, it is not necessary to perform massage after the injection of isosulfan blue to find the sentinel lymph node. All 4 patients who were unable to find the sentinel lymph node had a BMI of 30 and above. This finding suggests that factors other than massage may also play a role in finding the sentinel lymph node. To clearly determine this situation, we believe that prospective randomized studies are necessary

Key words: Breast Cancer, Sentinel lymph node biopsy, Isosulfan blue, Massage.

9. KAYNAKLAR

1. Alkaban FM, Ferguson T. Breast Cancer Treasure Island(FL): Stat pearls.2021:1
2. Treseler PA,Tauchi PS. Pathological analysis of the sentinel lymph node. Surg Clin North Am 2000; 80:1695-1719.
3. Oliver F,Courtois A,Jossa V, et al. Sentinel lymph node mapping with patent blue dye in patients with breast cancer: a retrospective single institution study. Gland Surg 2021;10:2600-2607.
4. U Veronesi, G Paganelli, V Galimberti, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. Lancet 1997;28:1864-1867.
5. Zahoor S, Haji A, Batto A, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A Clinical Review and Update. J Breast Cancer 2017;20: 217–227.
6. Tanis PJ. Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Anatomy and physiology of the lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. J Am Coll Surg 2001;192:399-409.
7. Rosser RJ. A point of view: trauma is the cause of occult micrometastatic breast cancer in sentinel axillary lymph nodes. Breast J 2000;6:209–212.
8. Shenoy V, Ravichandran D, Ralphs DN. Is massage following dye injection necessary in sentinel node biopsy in breast cancer? Breast 2002;11:273-4.
9. Brunicardi FC, Anderson DK, Billiar TR, et al. Schwartz Cerrahin İlkeleri. 10.baskı Ankara: Güneş Kitabevleri, 2017:500
10. Shahoud JS, Kerndt CC, Burns B. Anatomy, Thorax, Internal Mammary (Internal Thoracic) Arteries. Treasure Island (FL): StatPearls 2021:1-9.
11. Allyson B. Rivard, Galarza-Paez L, Peterson DC. Anatomy, Thorax, Breast. Treasure Island (FL): StatPearls 2021:1-12.
12. Rinaldi RM, Sapra A, Bellin LS. Breast Lymphatics. Treasure Island (FL): StatPearls 2022:2.
13. Moore KL, Dalley AF. Anatomia orientada para a clínica. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan: 2007:934-5.
14. Benedetto DD, Adulcadir D, Giannotti E, et al. Radiological anatomy of the breast. Ital J Anat Embryol 2016;121:20-36.

15. Sung H, Ferlay J, Siegel R.L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin* 2021;71,209–249.
16. Duggan C, Dvaladze A, Rositch AF, et al. The Breast Health Global Initiative 2018 Global Summit on Improving Breast Healthcare Through Resource-Stratified Phased Implementation: Methods and overview. *Cancer* 2020;126:2339–2352.
17. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. International Agency for Research on Cancer .Lyon, France: 2020
18. Lukaszewicz S, Czezelewski M, Forma A, et al. Breast Cancer, Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategie, An Updated Review. *Cancers (Basel)* 2021;13:4287.
19. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: A collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* 2013;14:1009–1019.
20. Giordano, SH. Breast cancer in men. *N. Engl. J. Med* 2018; 378,2311–2320.
21. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin* 2014;64:9–29.
22. McGuire A, Brown JAL, Malone C, et al. Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer. *Cancers* 2015;7:908–929.
23. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: Collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389–1399.
24. Shivanbala O.O, Arao R.F, Miglioretti D.L, et al. Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2017;26:1753–1760.
25. Shiovitz S, Korde L.A. Genetics of breast cancer: A topic in evolution. *Ann. Oncol.* 2015;26:1291–1299.

26. Hill DA, Prossnitz HR, Royce M, et al. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A populationbased cohort study. *PLoS One* 2019;14:e0224064.
27. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures, 2015–2016; American Cancer Society: Atlanta, GA, USA, 2016
28. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, et al. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: Exploring interaction effects. *Br. J. Cancer* 2004;92:167–175.
29. Husby A, Wohlfahrt J, Øyen N, et al. Pregnancy duration and breast cancer risk. *Nat. Commun* 2018;9:4255.
30. Ursin G, Bernstein L, Lord SJ, et al. Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by hormone receptor and histology. *Br. J. Cancer* 2005;93:364–371.
31. Orgéas CC, Hall P, Rosenberg, LU, et al. The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008;10:107.
32. Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, The Relationship of Mammographic Density and Age: Implications for Breast Cancer Screening. *Am. J. Roentgenol* 2012;198:W292–W295.
33. Kim EY, Chang Y, Ahn J, et al. Mammographic breast density, its changes, and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer* 2020;126:4687–4696.
34. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:229–237.
35. Ng J, Shuryak I. Minimizing second cancer risk following radiotherapy: Current perspectives. *Cancer Manag. Res.* 2014;7:1–11.
36. Hilakivi-Clarke L. Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters. *Breast Cancer Res.* 2014;16:208.
37. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2020;371:m3873.

38. Wernli KJ, Ms M.H, Trentham-Dietz A, et al. Antidepressant medication use and breast cancer risk. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2009;18:284–290.
39. Chen X, Wang Q, Zhang Y, et al. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. *Value Health* 2018;22:104–128.
40. Kolb R, Zhang W. Obesity and Breast Cancer: A Case of Inflamed Adipose Tissue. *Cancers* 2020;12:1686.
41. Sun L, Zhu Y, Qian Q, et al. Body mass index and prognosis of breast cancer. *Medicine* 2018;97:e11220.
42. Erol A, Ho AMC, Winham SJ, et al. Sex hormones in alcohol consumption: A systematic review of evidence. *Addict. Biol.* 2017;24:157–169.
43. Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: A review of the literature. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2002;11:953–971.
44. Misotti AM, Gnagnarella P. Vitamin supplement consumption and breast cancer risk: a review. *Ecancermedicalscience* 2013;7:365.
45. Al-Naggar RA, Anil S. Artificial Light at Night and Cancer: Global Study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016;17:4661–4664.
46. Dandamudi A, Tommie J, Nommsen-Rivers L, et al. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Anticancer. Res.* 2018;38:3209–3222.
47. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: Case–control Epi GEICAM study. *Br. J. Cancer* 2014;111:1454–1462.
48. Tavassoli FA. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs; World Health Organization Classification of Tumours: Lyon, France, 2003:133
49. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J. Pathol.* 2008;216:141–150.
50. Erber R, Hartmann A. Histology of Luminal Breast Cancer. *Breast Care* 2020;15:327–336.

51. Parker JS, Mullins M, Cheang M.C.U, et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:1160–1167.
52. Network T.C.G.A. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61–70.
53. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol.* 2007;8:R76.
54. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014;106:dju055.
55. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol. Oncol.* 2010;4:192–208.
56. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin. Med. Insights Pathol.* 2015;8:23–31.
57. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: A retrospective of the last decade. *J. Pathol. J. Pathol. Soc. Great Br. Irel.* 2010;220:263–280.
58. Prat, A. Prognostic significance of progesterone receptor–positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:203.
59. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, et al. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat. Rev.* 2012;38:698–707.
60. Ades, F. Luminal B breast cancer: Molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *J. Clin. Oncol.* 2014;32:2794–2803.
61. Cheang MCU, Chia S.K, Voduc D, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients with Luminal B Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009;101:736–750.
62. Raj-Kumar PK, Liu J, Hooke JA, et al. PCA-PAM50 improves consistency between breast cancer intrinsic and clinical subtyping reclassifying a subset of luminal A tumors as luminal B. *Sci. Rep.* 2019;9:7956.

63. Xu C, Wei Q, Guo S.J, et al. FOXA1 Expression Significantly Predict Response to Chemotherapy in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2015;22:2034–2039.
64. Ranjit, K. Breast cancer. *Lancet* 2005;365:1742.
65. Roberts SA, Lawrence MS, Klimczak L.J, et al. An APOBEC cytidine deaminase mutagenesis pattern is widespread in human cancers. *Nat. Genet.* 2013;45:970–976.
66. Kuong KJ, Loeb L. APOBEC3B mutagenesis in cancer. *Nat. Genet.* 2013;45:964–965.
67. Kanu N, Cerone MA, Goh G, et al. DNA replication stress mediates APOBEC3 family mutagenesis in breast cancer. *Genome Biol.* 2016;17:185.
68. Prat A, Carey LA, Adamo B, et al. Molecular Features and Survival Outcomes of the Intrinsic Subtypes Within HER2-Positive Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014;106:dju152.
69. Plasilova ML, Hayse B, Killelea BK, et al. Features of triple-negative breast cancer. *Medicine* 2016;95:e4614.
70. Newman LA, Reis-Filho JS, Morrow M, et al. The 2014 Society of Surgical Oncology Susan G. Komen for the Cure Symposium: Triple-Negative Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2014;22:874–882.
71. Pareja F. Triple-negative breast cancer: The importance of molecular and histologic subtyping, and recognition of low-grade variants. *NPJ Breast Cancer* 2016;2:16036.
72. Wetterskog, D. Adenoid cystic carcinomas constitute a genomically distinct subgroup of triple-negative and basal-like breast cancers. *J. Pathol.* 2012;226:84–96.
73. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: A critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod. Pathol.* 2010;24:157–167.
74. Lehmann B, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Investig.* 2011;121:2750–2767.
75. Wang DY, Jiang Z, Ben-David, et al. Molecular stratification within triple-negative breast cancer subtypes. *Sci. Rep.* 2019;9:19107.

76. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12:R68.
77. Hennesy BT, Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, et al. Characterization of a Naturally Occurring Breast Cancer Subset Enriched in Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Stem Cell Characteristics. *Cancer Res.* 2009;69:4116–4124.
78. Dias K, Dvorkin-Gheva A, Hallett RM, et al. Claudin-Low Breast Cancer; Clinical & Pathological Characteristics. *PLoS one* 2017;12:e0168669.
79. Vuong D, Simpson PT, Green B, et al. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch.* 2014;465:1–14.
80. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. 2017;67:93-99
81. Hammond MEH, Hayes D.F, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:2784–2795.
82. Wolff A, Hammond MEH, Hicks DG, e al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:3997–4013.
83. Elston C, Ellis I. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403–410.
84. Colomer R, Aranda F, Albanell J, et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin. Transl. Oncol.* 2017;20:815–826.
85. Li Y, Yang D, Yin X, et al. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer–Specific Survival of Patients with Single Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. *JAMA Netw. Open* 2020;3:e1918160.

86. Nasrazadani A, Thomas A, Oesterreich S, et al. Precision Medicine in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Front. Oncol.* 2018;8:144.
87. Tse LA, Li M, Chan WC, et al. Familial Risks and Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer in Hong Kong Chinese Women. *PLoS one* 2015;10:e0120741.
88. Obr A.E, Edwards D.P. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;357:4–17.
89. Patani N, Martin LA, Dowsett M. Biomarkers for the clinical management of breast cancer: International perspective. *Int. J. Cancer* 2012;133:1–13.
90. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015;107:djv048.
91. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol. Biol. Int.* 2014;2014:852748.
92. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, et al. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Exp. Ther. Med.* 2010;1:747–754.
93. Billgren AM, Rutqvist LE, Tani E, et al. Proliferating Fraction during Neoadjuvant Chemotherapy of Primary Breast Cancer in Relation to Objective Local Response and Relapse-free Survival. *Acta Oncol.* 1999;38:597–601.
94. Yang L, Wang X, Zhu L, et al. Significance and prognosis of epithelial-cadherin expression in invasive breast carcinoma. *Oncol. Lett.* 2018;16:1659–1665.
95. Rahman G.A. Breast conserving therapy: A surgical technique where little can mean more. *J. Surg. Tech. Case Rep.* 2011;3:1–4.
96. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2019;30:1194–1220.

97. Rouzier R, Perou C, Symmans WF, et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2005;11:5678–5685.
98. Yang TJ, Ho AY. Radiation Therapy in the Management of Breast Cancer. *Surg. Clin. N. Am.* 2013;93:455–471.
99. Joshi SC, Khan FA, Pant I, et al. Role of Radiotherapy in Early Breast Cancer: An Overview. *Int. J. Health Sci.* 2007;1:259–264.
100. Lumachi F, Luisetto G, Basso S.M.M, et al. Endocrine Therapy of Breast Cancer. *Curr. Med. Chem.* 2011;18:513–522.
101. Tremont A, Lu J, Cole J.T. Endocrine Therapy for Early Breast Cancer: Updated Review. *Ochsner J.* 2017;17:405–411.
102. Jones K.L, Buzdar A.U. A review of adjuvant hormonal therapy in breast cancer. *Endocr.-Related Cancer* 2004;11:391–406.
103. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia* 2017;112:413–417.
104. Abe O, Abe R, Enomoto K, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–1717.
105. Maximiano S, Magalhães P, Guerreiro M.P, et al. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. *Bio. Drugs* 2016;30:75–86.
106. Ishii K, Morii N, Yamashiro H. Pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: An evidence-based review of its safety, efficacy, and place in therapy. *Core Évid.* 2019;14:51–70.
107. Nguyen X, Hooper M, Borlagdan J.P, et al. A Review of Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki in HER2-Positive Breast Cancer. *Ann. Pharmacother* 2021;55:1410-1418
108. Moreira C, Kaklamani V. Lapatinib and breast cancer: Current indications and outlook for the future. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2010;10;:1171–1182.
109. Park J.W, Liu M.C, Yee D, et al. Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:11–22.

110. Pegram M.D, Reese D.M. Combined biological therapy of breast cancer using monoclonal antibodies directed against HER2/protein and vascular endothelial growth factor. *Semin. Oncol.* 2002;29:29–37.
111. Riccardi F, Colantuoni G, Diana A, et al. Exemestane and Everolimus combination treatment of hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A retrospective study of 9 cancer centers in the Campania Region (Southern Italy) focused on activity, efficacy and safety. *Mol. Clin. Oncol.* 2018;9:255–263.
112. Steger G.G, Gnant M, Bartsch R. Palbociclib for the treatment of postmenopausal breast cancer-An update. *Expert Opin. Pharmacother* 2016;17:255-263. 1
113. Shah A, Bloomquist E, Tang S, et al. FDA Approval: Ribociclib for the Treatment of Postmenopausal Women with Hormone Receptor–Positive, HER2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2018;24:2999–3004.
114. Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: Palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017;166:41–54.
115. Royce M.E, Osman D. Everolimus in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer Basic Clin. Res.* 2015;9:73–79.
116. Heimes A.S, Schmidt M. Atezolizumab for the treatment of triple-negative breast cancer. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2018;28:1–5.
117. Steger G.G, Bartsch R. Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: Evidence and opinion. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2011;3:233–243.
118. Tarantino P, Morganti S, Curigliano G. Biologic therapy for advanced breast cancer: Recent advances and future directions. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020;20:1009–1024.
119. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2:335–339.
120. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast-cancer. *Ann Surg* 1994;220:391–401.

121. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *NEJM* 2003;349:546-553.
122. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599–609.
123. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8:881–888.
124. Latosinsky S, Dabbs K, Moffat F. 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;51:483–485.
125. Gradisher W.J, Anderson B.O, Abraham J, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. Version 4, 2020. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network, 2020;18:452-478
126. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252:426-432.
127. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1932-1947.
128. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:2154-2159.
129. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, et al: Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience

of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 2008;247:315-319.

130. Taback B, Nguyen P, Hansen N, et al. Sentinel lymph node biopsy for local recurrence of breast cancer after breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1099-1104.

131. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:452-478.

132. 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.

133. Spillane AJ, Brennan ME. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:371-385.

134. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: A follow-up of 3548 cases. *Eur J Cancer* 2009;45:1381-1388.

135. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U: Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 94:2542-2551

136. Veronesi P, Gentilini O, Fernandez JR, et al. Breast conservation and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Breast* 2009;18:S90-S92.

137. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol* 2009;16:551-563

138. Schwartz GF, Meltzer AJ. Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast. *Breast J* 2003;9:374-379.

139. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4,

- N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: Results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016;263:802-807.
140. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2015;261:547-552.
141. Specht MC, Fey JV, Borgen PI, et al. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg* 2005;200:10-14.
142. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305.
143. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, et al. Sentinel Lymph Node Methods in Breast. *Semin Nucl Med*. 2022;52:551-560.
144. Krynyckyi BR, Chun H, Kim HH, et al. Factors affecting visualization rates of internal mammary sentinel nodes during lymphoscintigraphy. *J Nucl Med* 2003;44:1387-1393.
145. Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE, et al. Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2003;10:935-941.
146. Bourre JC, Payan R, Collomb D, et al. Can the sentinel lymph node technique affect decisions to offer internal mammary chain irradiation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:758-764.
147. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 1999;35:1320-1325.
148. Noushi F, Spillane AJ, Uren RF, et al. Internal mammary node metastasis in breast cancer: Predictive models to determine status & management algorithms. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:16-22.
149. Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, et al. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:321-326.

150. Van Loevezijn AA, Bartels SAL, van Duijnhoven FH, et al. Internal mammary chain sentinel nodes in early-stage breast cancer patients: Toward selective removal. *Ann Surg Oncol* 2019;26:945-953.
151. Silverstein MJ, Barth A. Use of primary breast carcinoma characteristics to predict lymph node metastases. *Cancer* 1997;79:1862-64.
152. Dowlathshahi K, Fan M, Bloom KJ et al. Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma. *Cancer* 1999;86:990-96.
153. Diaz M, Vrcel V, Centeno B, et al. Modes of benign mechanical transport of breast epithelial cells to axillary lymph nodes. *Adv Anat Pathol*. 2005;12:7-9.
154. Cox CE, Pendas S, Cox JM, , et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer *Ann Surg*. 1998;227:645-651
155. Bass SS, Cox CE, Salud C.J, et al. The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer *J Am Coll Surg*. 2001;192:9-16.
156. Soran A, Falk J , Bonaventura M, et al. Does failure to visualize a sentinel node on preoperative lymphoscintigraphy predict a greater likelihood of axillary lymph node positivity? *J Am Coll Surg*. 2007;205:66-71.
157. Cox CE, Dupont E, George F, et al. Age and Body Mass Index May Increase the Chance of Failure in Sentinel Lymph Node Biopsy for Women with Breast Cancer. *Breast J*. 2002;8:88-91.