

## BÖLÜM 39

# NON – Palpabl Lezyonlara Yaklaşım

Dr. Varol Çelik , Dr. Fatih Aydoğan , Dr. Mehmet Halit Yılmaz

Mamografi tarama programlarının uygulandığı ülkelerde, meme kanseri tanısı konulan hastaların yaklaşık %20-30'unda lezyonun palpe edilememesi nedeniyle görüntüleme rehberliğinde lokalizasyon yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>1-3</sup>

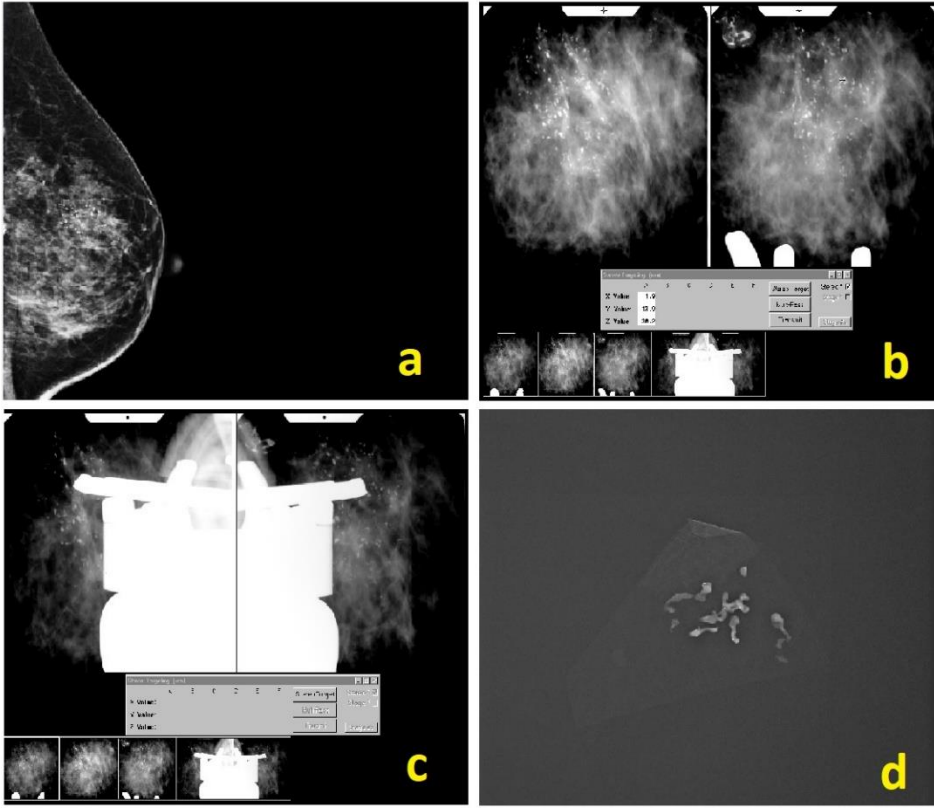
Palpe edilemeyen meme lezyonları (PEML)'nin tanısında ilk seçenek görüntüleme rehberliğinde iğne biyopsisi (ince iğne, kesici iğne/tru-cut ve vakum yardımcı biyopsi) yapılmasıdır. İğne biyopsileri birçok merkezde kolaylıkla yapılırken, vakum yardımcı biyopsi için özel bir cihaz gerekmektedir (Şekil 39-1 ve 39-2). Bu yöntemde kesici iğne biyopsisine göre daha geniş (8-11G) biyopsi kanülleri ve vakum sistemiyle daha fazla doku örnekleme yapılabilir. En büyük avantajı tanisal doğruluğunun diğer yöntemlere göre daha yüksek olmasıdır.<sup>4</sup> Pahalı bir yöntem olması ve uygulayan kişi için tecrübe gerektirmesi dezavantajları arasındadır. Özellikle mikrokalsifikasyon ve yapısal distorsiyon gibi klasik iğne biyopsisi ile yanlış negatifliği yüksek olan durumların biyopsisinde tercih edilir (Şekil 39-3). Vakum yardımcı biyopsi ile şüpheli lezyonun tamamı alındıktan sonra ek bir cerrahi işlem gereksinimine rehberlik etmek için biyopsi alınan bölgeye mamografide görülebilen klips yerleştirilmelidir.



Şekil 39-1: Vakum biyopsi sistemi, Multicare Platinum, Hologic, USA



Şekil 39-2: Prone masada hasta pozisyonu ve vakum biyopsi işlemi hazırlığı



Şekil 39-3: a) Sol ML planda alınan mamogramda, geniş bir alanda grup oluşturan, non-uniform, heterojen kalsifikasyonlar b) Sol CC planda 15 derece açı ile alınan stereo mamografik görüntülerde örneklenen kalsifikasyon kümesi belirlenmektedir c) Vakum biyopsi uygulanacak bölgenin işlem öncesi (Pre-fire) görüntülenmesi d) Vakum biyopsi sonrası alınan spesimen grafisinde örneklenen kalsifikasyonlar işlemin doğruluğunu teyit etmektedir.

Vakum yardımcı biyopsi imkanı olmayan merkezlerde mamografide saptanan şüpheli mikrokalsifikasyon ve meme manyetik rezonans (MR) görüntülemeye tespit edilen BIRADS 4/5 lezyonlara da işaretleme ile eksizyon tercih edilmektedir.

Biyopsi sonucunda meme kanseri ve atipik hiperplazi görüldüğünde radyoloji/patoloji korelasyonu olmadığında görüntüleme rehberliğinde lokalizasyon ve eksizyon gerekmektedir.

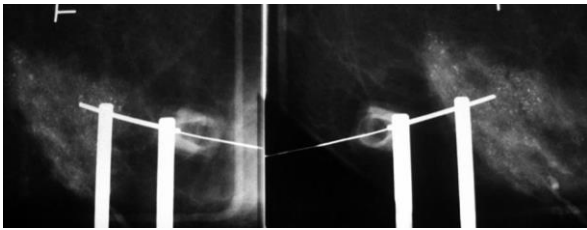
PEML lokalizasyonunda tel yardımcı işaretleme, radyonüklid okült lezyon lokalizasyonu (ROLL), cilt izdüşümünü işaretleme, karbon lokalizasyonu, mavi boya ile işaretleme, intraoperatif ultrason gibi teknikler kullanılmaktadır.<sup>5-10</sup> Son yıllarda ise IFOLL, Radyoaktif Seed Lokalizasyonu (RSL), SAVI SCOUT® ve Magseed yöntemleri tanımlanmıştır.<sup>11-15</sup>

PEML'lerin işaretleme yöntemleri lezyonun hangi görüntüleme yöntemiyle tespit edildiğine göre değişmektedir. Lezyon ultrasonografide (USG) görülüyorsa USG rehberliğinde, mamografide görülüyorsa stereotaksik olarak mamografi rehberliğinde yapılır. USG rehberliğinde işaretlemenin başarısı daha yüksek olduğundan lezyon hem USG'de hem mamografide gözüküyorsa USG yardımıyla işaretleme tercih edilir. Son yıllarda MR kullanımının yaygınlaşması ve bazı lezyonların sadece Meme MR'de görülmesi nedeniyle MR rehberliğinde işaretlemeler de uygulanmaya başlamıştır.

Bu bölümde PEML'lerin eksizyonu için kullanılan lokalizasyon yöntemleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

## TEL REHBERLİĞİNDE İŞARETLEME

Palpe edilemeyen meme lezyonlarında en sık kullanılan teknik tel rehberliğinde işaretlemedir. Telin meme içinde yer değiştirme ihtimali nedeniyle ameliyat günü yerleştirilmesi gerekir. Tel kullanılarak yapılan işaretleme işlemi mamografi, USG ve MR rehberliğinde yapılabilir. Mamografik işaretlemeye üst dış kadrantlardaki lezyonlarda kraniokaudal, iç ve alt kadrantdaki lezyonlar için lateral projeksiyonlar tercih edilir. Tek geniş delikli plaka ile meme komprese edilir. Kompresyona dik  $\pm 15^\circ$  açılarla 2 mamogram (stereo görüntü) alınır ve tek filme projekte edilir. Lezyonun plakaya uzaklığı ve derinliği otomatik hesaplanır. İşaretleme işlemi lokal anestezi sonrası lezyon içine girilen telin yeri yeni mamografi çekilerek kontrol edildikten sonra telin bırakılmasıyla sonlandırılır (Şekil 39-4). İşaretleme işlemi mamografi teknisyeni, radyolog ve meme cerrahı içeren bir ekip çalışması gerektirmektedir.

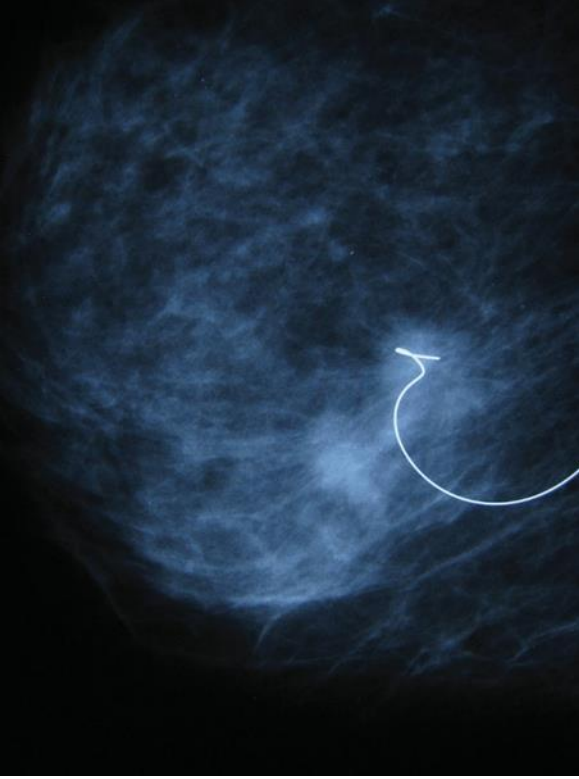


Şekil 39-4: Mamografi rehberliğinde stereotaksik tel ile işaretleme.

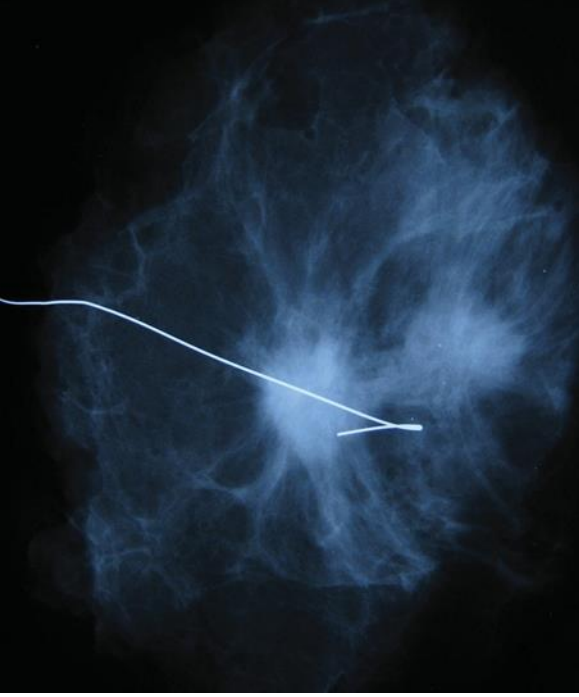
USG rehberliğinde tel ile işaretleme yöntemiyle sonografide saptanabilen her lezyon hızlı ve etkili bir şekilde işaretlenebilir. Gerçek zamanlı ve kontrollü bir şekilde işlem yapma gücü USG ile işaretlemenin üstünlüğüdür. Başarı oranı %100'e yakın olup mamografi rehberliğindeki işaretlemelerden daha yüksektir.<sup>16</sup> İşaretleme işlemi hasta yatar pozisyonda iken gerçekleştirilir ve komplikasyon görülme ihtimali daha düşüktür. USG rehberliğinde işaretlemenin bir dezavantajı mikrokalsifikasyonları etkin bir şekilde işaretleyememesidir. Günümüzde yüksek rezolüsyonlu USG cihazların kullanılması bu problemi nispeten

azaltmıştır.

Ameliyatı yapan cerraha yol göstermesi için, kraniokaudal ve mediolateral pozisyonlarda çekilen mamografide telin lokalizasyonu ve lezyona olan uzaklığı Őematik olarak gösterilir. İşlem sonrası hastaya ameliyat pozisyonu verilerek yerleştirilen telin seyrinin ciltten çizilerek gösterilmesi tel ucunun ve lezyonun ciltten izdüşümünün belirtilmesi gereklidir. İşaretlemenin başarılı kabul edilebilmesi için lezyona olan mesafe en fazla 1 cm uzaklıkta olmalıdır (Şekil 39-5). Geniş alanda olan lezyonlarda birden fazla tel kullanılması gerekebilir. Mamografide görülebilen lezyonlara spesimen grafisi çekilmelidir (Şekil 39-6). Mamografide görülmeyen lezyonların çıkarılmış olduğu ise imkân varsa patoloji incelemesiyle doğrulanabilir. İşaretleme işleminin operasyon günü yapılması gerekliliği özellikle yoğun iç yüküne sahip radyoloji ve cerrahi kliniklerinde de planlama güçlüklerine yol açmaktadır. Bu durum tel ile işaretlemenin önemli bir dezavantajı durumundadır. Tel ile işaretlemenin bazı komplikasyonları vardır. Bunlar tel giriş yerinin teknik nedenlerle lezyona uzak olması, sert meme dokusu olan hastalarda lokalizasyon zorluğu, iğnenin kayması/çıkması, iğneden duyulan rahatsızlık ve çok nadir de olsa pnömotoraks gelişim riski olarak sayılabilir.<sup>13,17-20</sup>



Şekil 39-5: Mamografi rehberliğinde stereotaksik tel ile işaretleme.



Şekil 39-6: Eksize edilen lezyonun spesimen grafisi.

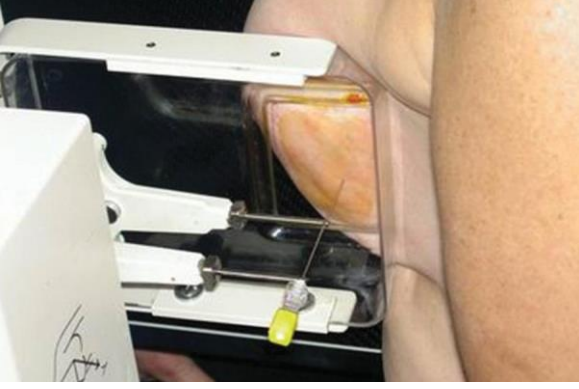
## ROLL

Tc 99m ile işaretli serum albumin makroagregatlarının lezyon içine görüntüleme yöntemleri eşliğinde injeksiyonu ile uygulanan bir yöntemdir. Enjeksiyon USG rehberliğinde, stereotaksik olarak veya MR rehberliğinde yapılabilir. Ameliyat sırasında lezyon gama prob kullanılarak eksize edilir.

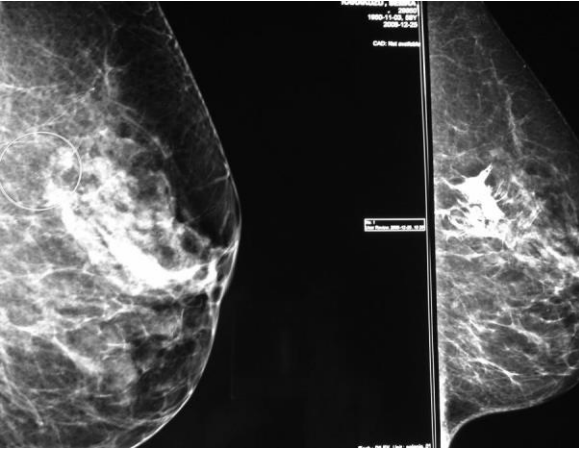
### **Lezyon Lokalizasyonu**

Cerrahiden 24 saat önceki zaman diliminde tüm hastalara intralezyoner olarak 0.2-0.5cc serum fizyolojik içinde 1-2 mci Tc99m- Human Serum Albümin Makroagregatı (MAA) enjekte edilir. Lezyon lokalizasyonu için partikül çapı daha büyük olan (10-150 µm) ve lenfatiklerle yayılmayan 99mTc-makroagregat human serum albumin kullanılır. Enjeksiyonlar meme radyolojisinde deneyimli radyologlar tarafından yapılmalıdır. İşaretleme ameliyattan 24 saat önceki zaman diliminde yapılabilmektedir.

Mamografide stereotaksik yöntemle işaretleme daha çok mikrokalsifikasyonlar için kullanılmaktadır. Son yıllarda kullanılmaya başlanan vakum biyopsi imkânı olan merkezlerde bu yöntem ilk seçenek olarak tercih edilebilmektedir. Mamografide stereotaksik yöntemle radyonüklid madde enjeksiyonu (mamografi eşliğinde ROLL) tel ile işaretleme benzer şekilde yapılır. Farklı olarak, işaretleme teli yerine spinal iğne kullanılır. Lokal anestezi sonrası lezyon içine girilen 22G spinal iğnenin yeri yeni mamografi çekilerek kontrol edildikten sonra radyofarmasötik enjeksiyonu yapılır (Şekil 39-7). Radyofarmasötik enjeksiyonunu takiben 0.2 ml radyopak kontrast madde verilerek, çekilen mamografide kontrast maddenin lezyonu örtmesiyle enjeksiyonun doğru yere yapıldığı gösterilir (Şekil 39-8).



Şekil 39-7: 22 G spinal iğnenin yerinin yeni mamografi çekilerek kontrolü.



Şekil 39-8: Çekilen mamografide kontrast maddenin lezyonu örtmesiyle enjeksiyonun doğru yere yapılmasının gösterilmesi.

USG'de enjeksiyon direkt görüş altında dinamik olarak yapılır, enjeksiyon sonrası lezyonda ekojenite değişikliği görülmesi işaretlemenin doğru yere yapıldığının göstergesidir.

ROLL tekniği sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi ile kombine edilerek kullanılacaksa bu yöntem SNOLL (Sentinel nod + okült lezyon lokalizasyonu) olarak adlandırılır. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılacak hastalar için 0.5- 1mCi (17.5-37 MBq)  $^{99m}\text{Tc}$ -nanokolloid veya  $^{99m}\text{Tc}$ - tinkolloid kullanılır. Lezyonun yerine göre USG veya gama prob yardımıyla lezyon üzerindeki cilde veya periareolar bölgeye subdermal olarak enjekte edilir. Gama kamera ile lenfosintigrafi görüntülemesi yapılarak SLN cilt üzerinde işaretlenir. SNOLL tekniği için farklı maddeler ve enjeksiyon teknikleri de tanımlanmıştır. Lezyon içine  $^{99m}\text{Tc}$ -makroagregat human serum albumin, subdermal  $^{99m}\text{Tc}$ -nanokolloidle iki enjeksiyonlu işaretleme yapılabileceği gibi<sup>21-25</sup>; tek başına  $^{99m}\text{Tc}$ -nano kolloid'in intratümoral enjeksiyonu da tercih edilebilir. Bazı merkezlerde  $^{125}\text{I}$  Titanyum ve  $^{99m}\text{Tc}$ -sülfür kolloid'in kombine edildiği lezyon lokalizasyonları da tanımlanmıştır.<sup>26-29</sup>

## Cerrahi

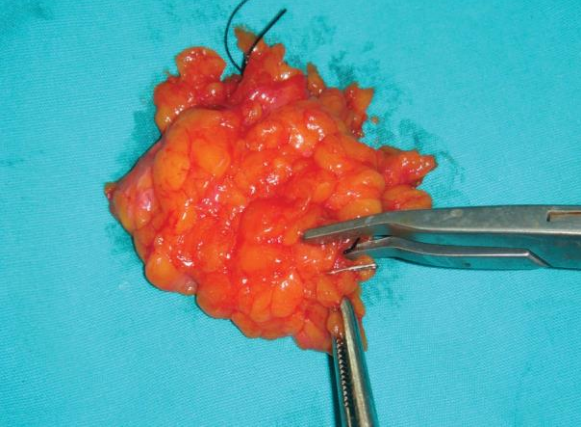
Ameliyathanede gama prob rehberliğinde en yüksek aktivite alınan yer belirlenerek silinmeyen kalem ile lezyonun yeri işaretlenip insizyon planı yapılır. İnsizyonun mastektomi yapılma ihtimaline karşı mastektomi insizyonu içinde yapılacak şekilde olmasına özen gösterilmelidir. Yapılan insizyonla lezyon gama prob yardımıyla eksize edilip, sınırlarına işaret konulur (Şekil 39-9, 39-10). Biz işaret için superior sınıra kısa ip, lateral sınıra uzun ip tercih etmekteyiz. Sınırlara ipliğe ek olarak spesimen grafisinde görülebilen metal klipler de konulmalıdır (Şekil 39-11). Mamografide gözükten (mikrokalsifikasyon gibi) lezyonu olan hastalara spesimen grafisi çekilerek lezyonun çıkarılmış olduğu ve sınırlara uzaklığı görülür (Şekil 39-12). Kavitede aktivite kalıp kalmadığı gama prob ile kontrol edilmelidir (Şekil 39-13). Frozen inceleme sonucunda invaziv odak varlığı varsa SLN biyopsisine geçilir. Mavi boya enjeksiyonu lezyon iç kadranda ise subareolar/peritümöral, dış kadranda ise lezyon lateraline işlem öncesi yapılabilir. Ameliyat öncesi patolojik tanısı olan hastalarda öncelikle SLN bulunarak eksize edilip frozen incelemeye yollanır. Spesimen grafisinde memedeki lezyonun kenarlara yakınlığına veya frozen yapıldıysa tümörün sınırlara yakınlığına göre tekrar eksizyon yapılabilir.



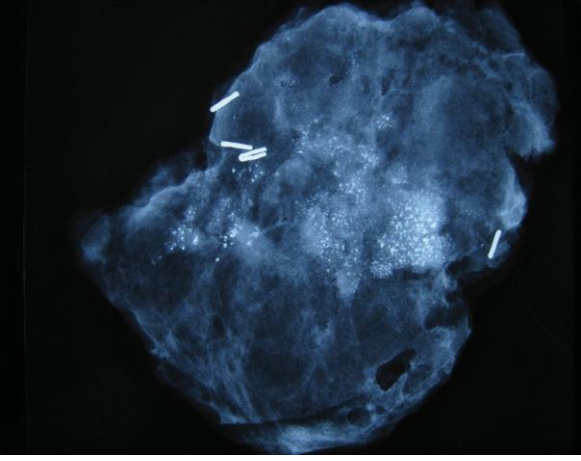
Şekil 39-9: Gama prob ile en yüksek aktivite alınan yerin belirlenmesi.



Şekil 39-10: Lezyonun gama prob yardımıyla eksize edilmesi.



Şekil 39-11: Sınırlara spesimen grafisinde görülebilen metal kliplerin konulması.



Şekil 39-12: Spesimen grafisi çekilerek lezyonun çıkarılmış olduğunun ve sınırlara uzaklığının kontrolü.



Şekil 39-13: Kavitede aktivite kalmadığının gama prob ile kontrol edilmesi.



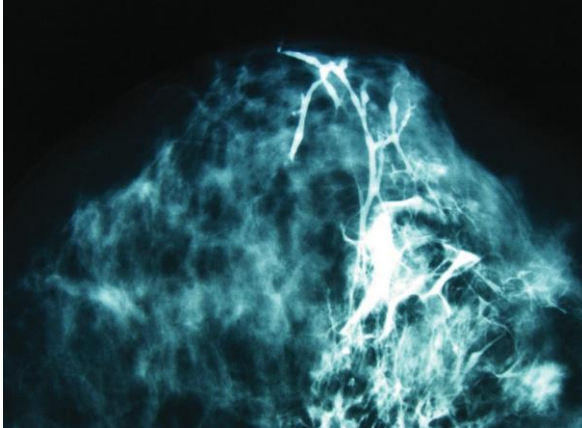
## **ROLL Yönteminin Avantajları**

ROLL tekniğinin tel ile işaretlemeye göre bazı avantajları vardır. İşaretlemenin bir gün önce de yapılabilmesi ROLL yönteminin tel ile işaretlemeye göre en önemli üstünlüklerindedir.<sup>30</sup> Bu şekilde aynı gün işaretlemenin sebep olduğu ameliyat programındaki gecikmeler önlenmiş olur.

Tel ile işaretlemede telin kancasının tel giriş yerine uzak kalması gereksiz diseksiyona neden olabilmektedir. Çok sık görülmesi de tel yerinden çıkabilmekte, ameliyat sırasında kesilebilmektedir.<sup>13,19,20,24</sup> Ayrıca tel bazı hastalarda ağrı ve rahatsızlık hissine sebep olabilmektedir.<sup>31</sup> ROLL tekniğinde işaretleme için tel yerine radyonüklid madde kullanılmasıyla insizyon lezyonun tam üzerinden yapılabilmekte, tele bağlı sorun ve komplikasyonlar görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda ROLL tekniğinin tele göre radyolog ve cerrahlar için daha kolay olduğu, hastalarda daha az rahatsızlık hissi meydana getirdiği görülmüştür. Ayrıca ROLL tekniği uygulandığında tele kıyasla daha kısa işaretleme süresi, daha iyi kozmetik görünüm ve daha az spesimen volümü olduğu gösterilmiştir.<sup>32-33</sup> ROLL ve telin sınır negatifliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, ROLL'de negatiflik oranının (%69-84) tele göre (%44-60) daha iyi olduğu bulunmuştur.<sup>34-36</sup>

## **Komplikasyonlar ve Sorunlar**

ROLL yönteminde görülen en önemli sorunlar radyonüklid maddenin yanlış bölgeye enjeksiyonu, maddenin cilde olan kontaminasyonu ve radyonüklidin duktus içine yayılmasıdır (Şekil 39-14). Ayrıca ROLL uygulanabilmesi için Nükleer Tıp Bölümüne ihtiyaç vardır. Yanlış bölgeye enjeksiyon daha çok öğrenme periyodunda ve mamografi ile yapılan işaretlemelerde olur. Aynı sorun diğer işaretleme yöntemleri için de geçerlidir. Radyoloğun tecrübeli olması bu sorunu azaltır. Cilt kontaminasyonunu önlemek için film kaplama (drape) ile örtülebilir. Duktus içine yayılması daha çok retroareolar lezyonlarda olur. Yayılma olan hastalarda başka bir işaretleme yöntemi tercih edilmelidir. ROLL yöntemi kullanılmak istenirse radyonüklid maddenin aktivitesinin kaybolması için birkaç gün beklenmelidir. ROLL tekniğinde kullanılan radyonüklid madde düşük dozda olduğundan korunma gerekmemektedir. En fazla etkilenen cerrah olmakla birlikte yılda 100 ameliyat yapan cerrah için alınan doz 1 mSv olarak hesaplanmıştır. Bu değer yıllık kritik eşik olan 150 mSv dozun çok altındadır.<sup>37</sup>



Şekil 39-14: Duktus içine yayılan radyonüklid ve kontrast maddenin mamografide görüntüsü.

Sonuç olarak ROLL nonpalpabl lezyonların lokalizasyonunda kullanılan kolay uygulanabilir ve güvenilir bir metottür. İşaretlemenin bir gün önce yapılabilmesi, cerrah ve radyolog için daha konforlu ve kısa süreli bir

işlem olması, insizyonun lezyonun tam üzerinden yapılması ve negatif sınır oranının daha fazla olması nedeniyle tel ile işaretlemeye göre olan avantajlarıdır.

### **MAGSEED YÖNTEMİ**

Magseed yönteminde palpe edilemeyen lezyon içine 1x5 mm boyutlarında manyetik parçacık (seed) yerleştirilir. Manyetik akımı gösteren prob (Sentimag®) kullanılarak işaretli bölge eksize edilir (Şekil 39-15). Bu yöntemin avantajları arasında işaretlemenin ameliyattan 30 gün önceye kadar olan dönemde yapılabilmesi, nükleer tıp bölümü gerektirmemesi ve radyoaktivite içermemesi sayılabilir. Yöntemin maliyetinin yüksek olması, kullanılan probun metal ameliyat aletlerinden ve koterden etkilenmesi dezavantajları arasındadır. Bu nedenle manyetik sinyali etkilemeyen ekartör ve cerrahi el aletleri gerektirir. Yöntemin değerlendirildiği az sayıda çalışma sonucunda Magseed tekniğinin güvenli ve etkili bir yöntem olduğu belirtilse de daha fazla bilgi için karşılaştırılmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>11,38</sup>



Şekil 39-15: Sentimag® probu ile memedeki lezyonun lokalizasyonunun belirlenmesi.

### **IFOLL YÖNTEMİ**

Bölüm yazarları tarafından geliştirilen IFOLL (Indocyanine green fluorescence-guided occult lesion localization) yönteminde lezyon içine indosiyenin yeşili enjekte edilerek kızıl ötesi kamera (Şekil 39-16) yardımıyla eksizyon yapılır.<sup>12</sup> Çıkarılan lezyonun eş zamanlı olarak görülebilmesi, nükleer tıp bölümü gerektirmemesi ve radyoaktivite içermemesi bu yöntemin avantajları arasındadır.<sup>12,39</sup> Dezavantajları ise ameliyathane ışıklarının işlem sırasında azaltılması gerektirmesi ve derin yerleşimli lezyonların yeterince görüntülenememesidir. Bu yöntemin etkinliğini gösterebilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.



Şekil 39-16: Kızıl ötesi kamera

## RADYOAKTİF SEED LOKALİZASYONU (RSL)

Gray ve arkadaşları tarafından 2001 yılında<sup>13</sup> tanımlanan Radyoaktif Seed lokalizasyonunda iodine-125 içeren titanyumdan yapılmış parçacık kullanılır.<sup>34</sup> Kullanılan metot ROLL yöntemiyle benzerlik gösterir. RSL'nin avantajları, yöntemin cerrahi işlemin 5 gün öncesinden uygulanabilirliği, insizyonun lezyon üzerinden yapılabilmesi ve hastalar için daha konforlu olmasıdır. Tel yöntemine göre sınır negatifliğinin daha fazla sağlandığını gösteren çalışmalar olsa da Cohcrane analizinde bu üstünlüğün net bir kanıt içermediği belirtilmiştir.<sup>40-41</sup> Radyoaktif madde dozunun ROLL yöntemine göre daha fazla olması nedeniyle radyasyon güvenliği ve parçacığın taşınması özel önlemler gerektirir.

## SAVI SCOUT YÖNTEMİ

Radar teknolojisi kullanılan bir sistemdir (Şekil 39-17). Şirket politikasından dolayı sadece Kuzey Amerika'da kullanılmaktadır. Pilot ve az sayıda hasta içeren klinik çalışmalarda SAVI SCOUT tekniğinin (Cianna Medical, Aliso Viejo, CA) güvenli bir yöntem olduğu belirtilse de daha fazla yorum yapılabilmesi için karşılaştırılmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>14</sup> Elektrokoterin kullanılan sistemi etkilemesi ve 5 cm'den daha fazla derinde olan lezyonlardaki kullanım kısıtlılığı dezavantajları arasındadır.<sup>15</sup>



Şekil 39-17: SAVI SCOUT sistemi ve probu.

## KAYNAKLAR

1. Autier P, Boniol M. Mammography screening: A major issue in medicine. *Eur J Cancer*. 2018;90:34-62.
2. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1546-54.
3. Lynge E, Ponti A, James T, Májek O, von Euler-Chelpin M, Anttila A, et al. Variation in detection of ductal carcinoma in situ during screening mammography: a survey within the International Cancer Screening Network. *Eur J Cancer*. 2014;50:185-92.
4. Huang XC, Hu XH, Wang XR, Zhou CX, Wang FF, Yang S, et al. A comparison of diagnostic performance of vacuum-assisted biopsy and core needle biopsy for breast microcalcification: a systematic review and meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2018.
5. Tang J, Wang X, Wu YP, Wang X, Lian ZQ, Fu JH, et al. Significance of methylene blue dye for localization biopsy of nonpalpable breast lesions. *Ai Zheng*. 2009;28:79-81.
6. Olsha O, Shemesh D, Carmon M, Sibirsky O, Abu Dalo R, Rivkin L, et al. Resection margins in ultrasound-guided breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:447-52.
7. Tang J, Xie XM, Wang X, Xie ZM, He JH, Wu YP, et al. Radiocolloid in combination with methylene dye localization, rather than wire localization, is a preferred procedure for excisional biopsy of nonpalpable breast lesions. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:109-13.
8. Rose A, Collins JP, Neerhut P, Bishop CV, Mann GB. Carbon localisation of impalpable breast lesions. *Breast*. 2003;12:264-9.
9. Aydogan F, Atasoy D, Olgun DC, Dikici AS, Aliyev A, Gazioglu E. Extraction of a foreign body from the breast parenchyma using radioguided occult lesion localisation (ROLL) technique: a new approach. *Br J Radiol*. 2010;83:e147-9.
10. Paganelli G, De Cicco C, Luini A. Radioguided surgery in non-palpable breast lesions. *Eur J Nucl Med*. 1997;24 (Suppl): 893P.
11. Price ER, Khoury AL, Esserman LJ, Joe BN, Alvarado MD. Initial Clinical Experience With an Inducible Magnetic Seed System for Preoperative Breast Lesion Localization. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210:913-917.
12. Aydogan F, Ozben V, Aytac E, Yilmaz H, Cercel A, Celik V. Excision of Nonpalpable Breast Cancer with Indocyanine Green Fluorescence-Guided Occult Lesion Localization (IFOLL). *Breast Care (Basel)*. 2012;7:48-51.
13. Gray RJ, Salud C, Nguyen K, Dauway E, Friedland J, Berman C, et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization. *Ann Surg Oncol*. 2001;9:711-715.
14. Cox CE, Garcia Henriquez N, Glancy MJ, Whitworth P, Cox JM, Themar Geck M, et al. Pilot Study of a New Nonradioactive Surgical Guidance Technology for Locating Nonpalpable Breast Lesions. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1824-30.
15. Jeffries DO, Dossett LA, Jorns JM. Localization for Breast Surgery: The Next Generation. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:1324-1329.
16. Rissanen TJ, Mäkäräinen HP, Kiviniemi HO, Suramo II. Ultrasonographically guided wire localization of nonpalpable breast lesions. *J Ultrasound Med*. 1994;13:183-8.
17. Schwartz GF, Carter DL, Conant EF, Gannon FH, Finkel GC, Feig SA. Mammographically detected breast cancer. Nonpalpable is not a synonym for inconsequential. *Cancer*. 1994;73:1660-5.
18. Marrujo G, Jolly PC, Hall MH. Nonpalpable breast cancer: needle localized biopsy for diagnosis and considerations for treatment. *Am J Surg*. 1986;151:599-602.
19. Allen MJ, Thompson WD, Stuart RC, Gill PT, Walton EW, Karczenski K, et al. Management of non-

- palpable breast lesions detected mammographically. *Br J Surg.* 1994;81:543-5.
20. Vuorela AL, Kettunen S, Punto L. Preoperative hook-wire localization of nonpalpable breast lesions by use of standard and stereotactic technique. *Anticancer Res.* 1993;13:1873-5.
21. Luini A, Zurrída S, Galimberti V, Paganelli G. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer.* 1998;34:204-5.
22. Gennari R, Galimberti V, De Cicco C, Zurrída S, Zerwes F, Pigatto F, et al. Use of technetium-99m-label colloid albumin for preoperative and intraoperative localization of non-palpable breast lesions. *J Am Coll Surg.* 2000;190:692-699.
23. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifirò G, Sierra ML, Pizzamiglio M, Cassano E, et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *Q J Nucl Med.* 2002;46:145-51
24. Aydoğan F, Çelik V, Uras C, Ferahman M, Cengiz A, Gazioglu E, et al. Palpe Edilemeyen Meme Lezyonlarında Radyonüklid Rehberliğinde Okült Lezyon Lokalizasyonu (ROLL). *Ulusal Cerrahi Dergisi.* 2009;25:24-28.
25. Luini A, Zurrída S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg.* 1999; 86:522-5.
26. Gray RJ, Giuliano R, Dauway EL, Cox CE, Reintgen DS. Radioguidance for nonpalpable primary lesions and sentinel lymph node(s). *Am J Surg.* 2001;182:404-6.
27. Tanis PJ, Deurloo EE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Nieweg OE, Besnard AP, et al. Single intralesional tracer dose for radioguided excision of clinically occult breast cancer and sentinel node. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:850-5.
28. Feggi L, Basaglia E, Carcione S, Querzoli P, Soliani G, Ascanelli S, et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localization. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:1589-96
29. De Cicco C, Trifiro G, Intra M, Marotta G, Ciprian A, Frasson A, et al. Optimised nuclear medicine method for tumour marking and sentinel node detection in occult primary breast lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:349-354.
30. Aydoğan F, Ozben V, Celik V, Uras C, Tahan G, Gazioglu E, et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) for non-palpable breast cancer: a comparison between day-before and same-day protocols. *Breast.* 2010;19:226-30.
31. Kaufman CS, Jacobson L, Bachman B, Kaufman L. Intraoperative ultrasound facilitates surgery for early breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:988-93.
32. Nadeem R, Chagla LS, Haris O, Desmond S, Thind R, Titterrell C, et al. Occult breast lesions: a comparison between radioguided occult lesion localisation (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WGL). *Breast.* 2005;14:283-9.
33. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg.* 2004;91:1575-7.
34. Luini A, Zurrída S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg.* 1999;86:522-5.
35. Rönkä R, Krogerus L, Leppänen E, von Smitten K, Leidenius M. Radio-guided occult lesion localization in patients undergoing breast-conserving surgery and sentinel node biopsy. *Am J Surg.* 2004;187:491-6.
36. Sarlos D, Frey LD, Haueisen H, Landmann G, Kots LA, Schaer G. Radioguided occult lesion localization (ROLL) for treatment and diagnosis of malignant and premalignant breast lesions combined with sentinel node biopsy: A prospective clinical trial with 100 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:403-8.
37. Rampaul RS, Dudley NJ, Thompson JZ, Burrell H, Evans AJ, Wilson AR, et al. Radioisotope for occult lesion localisation (ROLL) of the breast does not require extra radiation protection procedures. *Breast.*

2003;12:150-2.

38. Harvey JR, Lim Y, Murphy J, Howe M, Morris J, Goyal A, et al. Safety and feasibility of breast lesion localization using magnetic seeds (Magseed): a multicentre, open-label cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;1-5.

39. Liu J, Guo W, Tong M. Intraoperative indocyanine green fluorescence guidance for excision of nonpalpable breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2016;14:266.

40. Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RH, Jensen K, Audisio RA. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD009206.

41. Langhans L, Tvedskov TF, Klausen TL, Jensen MB, Talman ML, Vejborg I, et al. Radioactive Seed Localization or Wire-guided Localization of Nonpalpable Invasive and In Situ Breast Cancer: A Randomized, Multicenter, Open-label Trial. *Ann Surg.* 2017;266:29-35.