

MEME KARSİNOMLU VE SENTİNEL LENF NODU TUTULUMU OLAN HASTALARDA SENTİNEL OLMAYAN LENF NODU TUTULUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Ali Aktekin¹, Pembegül Güneş², Abdullah Sağlam¹

¹Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, İstanbul, Türkiye

²Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji, İstanbul, Türkiye

Bu çalışma, 9.Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET

GİRİŞ: Meme karsinomunda, aksiller lenf nodu (ALN) tutulumu evrelemeye ve tedaviye karar vermede önemlidir. Sentinel lenf nodu (SLN) biyopsi tekniklerinin gelişmesiyle aksillası negatif olan hastalarda AD yapılmamaya başlanmıştır. SLN tutulumu olan hastalarda, non-sentinel lenf nodu (NSLN) tutulumunun bilinmesi ile AD yapılmayarak morbiditelerden kaçınılabılır. SLN tutulumu olan hastalarda, diğer lenf nodlarının tutulumunu etkileyen faktörleri belirlemek için bu çalışma planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM: 2003 Ocak ile 2007 Mart ayları arasında meme karsinomu nedeni ile SLN biyopsisi ve AD yapılan 43 hasta incelendi. SLN biyopsisi, izosulphan boyanın periaerolar alana subdermal enjeksiyonu ile yapıldı. Hastalardan 3'ünde invazif meme karsinomu olmadığı, 3'ünde lenf düğümüne rastlanmadığı için çalışmadan çıkartıldı. Kalan 37 hastanın 20'sine SLN metastazı olması nedeni ile AD yapıldı. Hastalarda yaş, tümör boyutu, multi-sentirik veya fokal, histolojik ve nükleer grad, östrojen, progesteron ve c-erb-b2 reseptör durumu, lenfovasküler invazyon, in situ komponent varlığı, meme derisinin patolojik olarak etkilendiği, SLN tutulumu, diğer lenf bezlerinde tutulum, SLN boyutu ve sayısı, mikrometastaz ve ekstrakapsüler invazyon varlığı incelendi. Veriler bilgisayar ortamında Fisher's exact testi ile değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların 17'sinde (%45) SLN tutulumu olmadığı, 20'sinde (%55) tutulumun olduğu görüldü. Lenfovasküler invazyonun sentinel lenf nodu tutulumunu arttırdığı görüldü ($p=0.018$). SLN tutulumu olan 20 hastanın 11'inde (%55) NSLN tutulumu olmasına karşın diğerlerinde (%45) görülmedi. NSLN tutulumunu etkileyen faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

TARTIŞMA: Lenfovasküler invazyon, SLN tutulumunu etkileyen bir faktördür. Hastaların yarısında SLN metastazı olmasına rağmen, AD gereksiz yere yapılmıştır.

Anahtar sözcükler: meme karsinomu, aksiller disseksiyon, sentinel lenf nodu biyopsisi, lenf nodu metastazı

THE FACTORS EFFECT THE NONSENTINEL LYMPH NODE METASTASIS IN PATIENTS WITH BREAST CARCINOMA AND SENTINEL LYMPH NODE METASTASIS

ABSTRACT

INTRODUCTION: Axillary lymph node (ALN) metastasis determines the stage and treatment of breast carcinoma. Development in the sentinel lymph node (SLN) biopsy techniques decreased axillary dissection (AD). The factors increase the nonsentinel lymph node (NSLN) metastasis also decrease AD in patients with SLN metastases. This study designed to find the factors increasing susceptibility of NSLN metastasis.

METHODS: 43 patient undergone SLN biopsy and AD in January 2003 and March 2007 evaluated retrospectively. SLN metastases evaluated with isosulphan blue dye subdermal periaerolar technique. Twenty patients were undergone AD due to SLN metastasis. We recorded the size of tumor, multicentricity-focality, histological-nuclear grade, receptor status of estrogen, progesterone, c erb b2, lymphovascular invasion, in situ component, histopathologically skin invasion, metastasis to other lymph nodes, size and number of SLN, micrometastasis and extracapsular invasion. We used Fisher's exact test on computer.

RESULTS: Seventeen (45%) patients had not SLN metastases, 20 (55%) patients had. Lymphovascular invasion is leading cause of SLN metastasis ($p=0.018$). Eleven (55%) patients with SLN metastasis had NSLN metastases. Statistically significant causes of NSLN metastases were not found.

DISCUSSION: Lymphovascular invasion leads the SLN metastases. Near the half of the patients with SLN metastasis undergone AD unnecessarily.

Key words: breast carcinoma, axillary dissection, sentinel lymph node biopsy, lymph node metastasis

Meme karsinomunda, aksiller lenf nodu (ALN) tutulumu önemli prognostik faktör olup evreleme ve tedaviye karar vermede önem taşımaktadır. Aksiller disseksiyonun (AD) morbiditesi de oldukça yüksektir. Sentinel lenf nodu (SLN) biyopsi tekniğinin gelişmesi ile, aksillası negatif olan hasta-

larda disseksiyon yapılmamaya başlanmıştır. Mavi boya ve izotop ile işaretlenmiş kolloid ile yapılan SLN biyopsisi, düşük morbiditeye ve %90'dan fazla duyarlılığa sahiptir (1,2,3,4,5). SLN tutulumu olmayan hastalarda, non-sentinel lenf nodu (NSLN) tutulumunun bilinmesi ile AD yapılmayarak morbiditelerden kaçınılabılır.

SLN tutulumu aksilladaki diğer lenf nodlarında etkilendiğini göstereceği için, bu hastalara aksiller disseksiyon yapılmaktadır. Fakat SLN tutulumu olmasına rağmen diğer lenf nodlarının tutulmadığı hastalar bulunmaktadır. NSLN tutulumu, SLN tutulumu olan hastalarda %20 ila 70 arasında değişmektedir (6,7,8). SLN tutulumu olan hastalarda, NSLN tutulumunun tahmin edilmesi ile AD yapılmayarak getireceği morbiditelerden kaçınılabılır. SLN tutulumu olan hastalarda, diğer lenf nodlarının tutulumunu etkileyen faktörleri belirlemek için bu çalışma planlandı.

Metod

2003 Ocak ile 2007 Mart ayları arasında meme kansinomu nedeni ile SLN biyopsisi ve AD yapılan 43 hasta incelendi. SLN biyopsisi, izosulfan boyanın periaerolar alana subdermal enjeksiyonu ile yapıldı. Boya enjeksiyonundan 10 dakika sonra aksillaya yapılan ayrı insizyon ile veya mastektomi insizyonunun aksillaya uzanan kısmından boyanmış lenfatik kanal takip edilerek sentinel lenf noduna ulaşıldı. Frozun ile sentiel lenf nodunda metastaz varlığı tespit edildikten sonra aksiller disseksiyon tamamlandı. Aksiler disseksiyonda sentinel lenf nodu dışında tespit edilen lenf nodları sentinel olmayan lenf nodları olarak değerlendirildi. Hastalardan 3'ünde invazif meme kansinomu olmadığı, 3'ünde lenf düğümüne rastlanmadığı için çalışmadan çıkartıldı. Geriye kalan 37 hastanın 20'sine SLN metastazı olması nedeni ile AD yapıldı. Bu 20 hasta yaş, tümörün boyutu, multi-sentirik veya fokal, histolojik ve nükleer grad, östrojen, progesteron ve c-erb-b2 reseptör durumu, lenfovasküler invazyon, insitu komponent varlığı, meme derisinin patolojik olarak etkilendiği, SLN tutulumu, diğer lenf bezlerinde tutulum, en büyük SLN boyutu, SLN sayısı, mikro metastaz ve ekstrakapsüler invazyon varlığı yönlerinden incelendi. Veriler bilgisayar ortamında Fisher's exact testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Bu 37 hastanın 17'sinde (%45) SLN tutulumu olmadığı, 20'sinde (%55) tutulumun olduğu görüldü. Beklendiği gibi lenfovasküler invazyon varlığının SLN tutulumunu arttığı görüldü ($p=0.018$) (Tablo 1).

SLN tutulumu olan grup değerlendirildiğinde, 20 hastanın 10'unda (%50) SLN tutulmuş olmasına karşın diğer lenf nodlarının tutulmamış olduğu görüldü. SLN tutulan hastalarda diğer lenf nodu tutulumunu etkileyen faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Tartışma

SLN biyopsisi, aksiller lenf nodu tutulumunu belirlemek için standart bir yöntem olmuştur. Böylece aksiller disseksiyonun getireceği morbiditelerden kaçınılmaktadır. Günümüzde gelişen radyoloji yöntemleri ve tarama programları ile meme kanserleri daha erken dönemde teşhis edilmekte ve böylece aksiller yayımlı kanser oranı azalmaktadır. Fakat, aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalar AD uygulanmaktadır. Bu çalışmada ise hastaların %50'inde SLN tutulumu yanında NSLN tutulumu olduğu görülürken, %50 hastada sadece SLN tutulumu olduğu görüldü. Bu çalışma göstermektedir

Tablo 1. Sentinel lenf nodu tutulumunun primer tümörde lenfovasküler invazyon ile ilişkisi

	LVI		p (Fisher's exact test)
	Yok	Var	
SLN Metastazı	Yok	3	0.018
	Var	12	

$p<0.05$ anlamlı

ki hastaların %50'inde aksiller disseksiyon ek bir bilgi vermemiştir. Kapur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aksiler disseksiyon yapılan hastaların sadece %32.7'sinde NSLN tutulumu tespit edilmiştir (9). Benzer bulguları Jhy-Cheng ve arkadaşları da bildirmiştir (6).

NSLN tutulumunu etkileyen faktörler incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlam bulunamamıştır. Kapur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ekstrakapsüler invazyon varlığı NSLN tutulumunu etkileyen en önemli morfolojik bulgu olarak bulunmuş ($p<0.0001$) (9). Stitzenberg ve Barranger de ekstrakapsüler invazyon olan hastalarda NSLN tutulumunun yüksek olduğunu ve aksiller disseksiyon yapılmasını önermişlerdir (10, 11). Bizim hastalarımızda, ekstrakapsüler invazyon olması istatistiksel olarak anlamlı NSLN tutulumunu artırmadığını gösterse de ($p=0.16$), hastaların %50'sinde hem ekstrakapsüler invazyon ve NSLN tutulumu bulunmamaktadır. Bu da ekstrakapsüler invazyon olmaması durumunda AD gereksiz olabileceğini göstermektedir.

Tümör çapı 3cm'den büyük olan hastalarda SLN biyopsisi genellikle önerilmemektedir (12). Tümör çapının 2 cm'den büyük olması aksiller lenf nodu tutulumunu artırmaktadır (13). pT1 tümör ile pT2 tümörler karşılaştırıldığında, Kapur, Chu ve Barranger istatistiksel olarak anlamlı NSLN tutulumunun arttığını göstermişlerdir (9,11, 14). Barranger ve arkadaşları pT1a ve pT1b tümörleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamışlardır (11). Bizim hastalarımız incelendiğinde, NSLN metastazı olan hastaların %70'i pT2 iken, NSLN metastazı olmayanların oranı yine %70'i T1'dir. Bu da tümör boyutu arttıkça NSLN metastazı oranının arttığını göstermekte. pT1 hastalarımızın hepsi pT1cdir.

SLN metastatik tümör ölçüsü de NSLN metastazını etkileyen faktörler arasındadır (9). Kapur ve arkadaşları mikrometastazlı hastaların %13 ve Barranger %14'ünde NSLN metastazı tespit etmişken, Langer ve arkadaşları mikrometastazlı hastalarda aksiller rekürrens ve uzak metastaz oranının düşük olduğunu tespit etmemiştir (9, 8,13). Bir çok çalışma mikrometastazlı hastada aksiller disseksiyon yapmanın bölgesel rekürrensi artırmadığı, prognozu etkilemediğini göstermiştir (15,16,17). Hastalarımızdan 3'ünde mikrometastaz tespit edilmiş olup bu hastalarda NSLN tutulumu olmadığı görüldü. Ayrıca, çalışmamızda 1cm'den küçük metastazı olan 9 hastanın hiçbirinde NSLN metastazı görülmemiştir. Günümüzde

Tablo 2. Sentinel lenf nodu tutulumu olan ve aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalar ve bulguları

		NSLN(-)	NSLN(+)	p (Fisher's exact test)
Yaş	≤50	6	3	0.36
	>50	4	7	
Tümör boyutu	T1	7	3	0.17
	>T1	3	7	
Tümörün histopatolojik Tipi	Duktal	10	7	0.21
	Lobüler	0	3	
Multisentirik	Hayır	10	9	1
	Evet	0	1	
Multifokal	Evet	7	9	0.58
	Hayır	3	1	
Meme derisi tutulumu*	Hayır	10	8	0.47
	Evet	0	2	
Histolojik grad	1 ve 2	6	6	0.63
	3	4	2	
Nükleer grad	1 ve 2	6	8	0.30
	3	4	1	
İnsitu komponent	Yok	5	3	0.64
	Var	5	7	
ER	Negatif	1	0	1
	Pozitif	8	9	
PR	Negatif	5	2	0.33
	Pozitif	1	7	
c erb b 2	Negatif	6	6	1
	Pozitif	3	3	
LVİ	Yok	4	4	1
	Var	6	6	
SLN sayısı	≤3	4	5	1
	>3	6	5	
SLN boyutu	≤1	7	2	0.15
	>1	3	6	
Mikrometastaz	Yok	7	10	0.21
	Var	3	0	
Ekstrakapsüler invazyon	Yok	8	5	0.34
	Var	2	5	

p <0.05 anlamlı, *Histopatolojik olarak dermisin tutulduğu hastalar.

SLN metastazı küçük olan ve aksiller disseksiyon yapılmayan hastaların dikkatli takip edilmesi önerilmektedir (18,19).

Lenfovasküler invazyon hem aksiller lenf nodu tutulumunu artırdığı için, SLN tutulumunu da artırmaktadır. Fakat yaptığımız çalışmada LVİ NSLN metastazını etkileyen histopatolojik bulgu olarak bulunmamıştır. Kapur ve arkadaşları da NSLN metastazını etkilemediğini gözlemlemişlerdir (9). Yapılan birçok çalışmada ise mikrometastaz ve lenfovasküler invazyon varlığının beraberliğinde

NSLN metastaz varlığını artırdığı bulunmuştur (13,17,20). Bolster ve arkadaşlarının çok merkezli yaptığı çalışmada SLN metastazlı meme kanserli hastalarda SLN metastaz ve primer tümör büyüklüğünün ve damar invazyonunun NSLN metastazını etkileyen önemli faktörler olarak bulunmuştur (21).

Hastanın yaşı, histolojik ve nükleer grad, SLN sayısı, östrojen, progesteron ve c erb b 2 reseptör mevcudiyeti, multifokalite, meme derisinin tutulmuş olması, insitu komponentin oranının NSLN

metastazını etkilemediği görülmüştür. Kapur ve arkadaşları ve Viale ve arkadaşları da benzer sonuçları bulmuşlardır (9,13). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bulgularımız incelendiğinde: NSLN metastazı olan hastaların 3'ü lobuler karsinom komponenti olup, metastazı olmayanlarda lobuler komponentin eşlik etmediği görülmüştür. Bu da lobuler komponentin NSLN metastaz oranını artırdığını göstermektedir. NSLN metastazı olan 2 hastada klinik olarak deri tutulumu yokken histopatolojik olarak dermisin tutulduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, histopatolojik olarak dermisin tutulduğu hastalarda NSLN tutulumunun artabileceğini göstermektedir. Ekstrakapsüler invazyon açısından, NSLN metastazı olan hastalar ekstrakapsüler invazyon oranı %50 iken, olmayanlarda %20 gibi düşük değerlerde bulunmuştur. Böylece,

lobular karsinom komponenti olan, histopatolojik olarak dermisin tutulduğu ve SLN' unda ekstrakapsüler invazyon olan hastalarda, NSLN tutulumunun artabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmamızda NSLN metastaz oranını artıran belirli bir morfolojik bulgu bulunamamıştır. Yapılan bir çok çalışmada primer tümörün çapının, SLN' da metastatik tümör çapının ve ekstrakapsüler tümör invazyon varlığı, NSLN metastazını artıran faktörler olarak bulunmuştur (6,7,8, 9,16). Yüksek sayıda hasta ve veri içeren hasta grupları ile yapılacak çalışmalar ile SLN metastazı olan hastalarda NSLN metastazı olamayacak hastalar tahmin edilerek, bu hastalara da AD yapılmayarak getireceği morbiditelerden kaçınılacaktır.

Kaynaklar

1. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2345-2350.
2. Veronesi U, Pagaelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative nodes. *Lancet*; 1997; 349:1864-1867.
3. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276:1818-1822.
4. MacIntosh SA, Purushotam AD. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *B J Surg* 1998; 85:1347-56.
5. Hseueh EC, Turner RR, Glass EC, Brener RJ, Brenner MB, Giuliano AE. Sentinel node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999; 71:37-39.
6. Yu JC, Hsu GC, Hsieh CB, Sheu LF, Chao TY. Prediction of metastases to non-sentinel nodes by sentinel node status and primary tumor characteristics in primary breast cancer in Taiwan. *World J Surg* 2005; 29:813-819.
7. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, Giuliano AE, Collins JC, Grube BL, O'Connell TX. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003; 138:52-6.
8. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, Jaffer S, Bleiweiss U, Brower S. Prediction of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients. *Am J Surg* 2002; 183:213-217.
9. Kapur U, Rubinas T, Ghai R, Sinocore J, Yao K, Rajan PB. Prediction of nonsentinel lymph node metastasis in sentinel node-positive breast carcinoma. *Ann of Diagn Pathol* 2007; 11:10-12.
10. Stitzenberg KB, Meyer AA, Stern SL, Cance WG, Calvo BF, Klauber-de More N, Kim HJ, Sansbury L, Ollila DW. Extracapsular extension of the sentinel lymph node metastases: a prediction of nonsentinel node tumor burden. *Ann Surg* 2003; 237:607-613.
11. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axillary scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91:113-119.
12. Leidenius MHK, Krogerus LA, Toivonen TS, von Smitten KA. Sentinel node biopsy is not sensible in large primary tumors. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:364-368.
13. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, Zurrada S, Maisonneuve P, Paganelli G, Mazarol G. Predicting the risk for additional axillary metastases in patient with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241:319-325.
14. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel lymph node metastases need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999; 229:536-541.
15. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, Zuber M. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005; 241:152-158.
16. Chagpar A, Middleton LP, Saghin AA, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Feig BW, Ross MI, Ames FC, Singletary SE, Buchholz TA, Valero V, Hunt KK. Clinical outcome of patients with lymph node-negative breast carcinoma who have sentinel lymph node micrometastases detected by immunohistochemistry. *Cancer* 2005; 103:1581-1586.
17. Schrenk P, Konstantiniuk S, Wolf S, Bogner S, Haid A, Nemes C, Jagoutz-Herzlinger M, Redtenbacher S. Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer with micrometastatic sentinel node: *br J Surg* 2005; 92:707-713.
18. Calhoun KE, Hansen NM, Turner RR, Giuliano AE. Nonsentinel node metastases in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel node: implications for completion axillary node dissection. *Am J Surg* 2005; 190:588-591.
19. Klevesath MB, Bobrow LG, Pinder SE, Purushotam AD. The value of immunohistochemistry in sentinel lymph node histopathology in breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 92:2201-2205.
20. Callejo IP, Brito JA, Bivar JW, Fernandes FJ, Faria JL, Andre MS, Costa CS, Almeida MO, Meneses e Sousa J. Predictors of positive axillary lymph nodes in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph node. *Clin Transl Oncol* 2005; 7:18-22.
21. Bolster MJ, Peer PGM, Bult P, Thunnissen BJM, Schapers RFM, Meijer JWR, Srobbel LJA, Berlo CLH, Klinkenbijn JHG, Beex LVAM, Wobbes T, Tjan-Heijnen VCG. Risk factors for non-sentinel lymph node metastases in patients with breast cancer. The outcome of a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:181-189.

İletişim

Ali Aktekin
Tel : +90 216 3454680
E-Posta : aliaktekin@urk.net