

Sentinel Lenf Nodu Metastazı Olan Meme Kanseri Hastalarda Sentinel Dışı Lenf Nodu Metastaz Olasılığının İki Farklı Model ile Retrospektif Değerlendirilmesi

Evaluation of the Probability of Non-sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients with Sentinel Lymph Node Metastasis using Two Different Methods

İrfan Başoğlu¹, Muhammet Ferhat Çelik², Ahmet Cem Dural¹, Mustafa Gökhan Ünsal¹, Cevher Akarsu¹, Halil Fırat Baytekin³, Selin Kapan¹, Halil Alış¹

¹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Yedikule Surp Pırgıç Ermeni Hastanesi Vakfı, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: The aim of this retrospective clinical study was to evaluate the accuracy and feasibility of two different clinical scales, namely the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogram and Tenon's axillary scoring system, which were developed for predicting the non-sentinel lymph node (NSLN) status in our breast cancer patients.

Material and Methods: The medical records of patients who were diagnosed with breast cancer between January 2010 and November 2013 were reviewed. Those who underwent sentinel lymph node biopsy (SLNB) for axillary staging were recruited for the study, and patients who were found to have positive SLNB and thus were subsequently subjected to axillary lymph node dissection (ALND) were also included. Patients who had neoadjuvant therapy, who had clinically positive axilla, and who had stage 4 disease were excluded. Patients were divided into two groups. Group 1 included those who had negative NSLNs, whereas Group 2 included those who had positive NSLNs. The following data were collected: age, tumor size, histopathological characteristics of the tumor, presence of lymphovascular invasion, presence of multifocality, number of negative and positive NSLNs, size of metastases, histopathological method used to define metastases, and receptor status of the tumor. The score of each patient was calculated according to the MSKCC nomogram and Tenon's axillary scoring system. Statistical analysis was conducted to investigate the correlation between the scores and the involvement of NSLNs.

Results: The medical records of patients who were diagnosed with breast cancer and found to have SLNB for axillary staging was reviewed. Finally, 50 patients who had positive SLNB and thus were subsequently subjected to ALND were included in the study. There were 17 and 33 patients in Groups 1 and 2, respectively. Both the MSKCC nomogram and Tenon's axillary scoring system were demonstrated to be significantly accurate in the prediction of the involvement of NSLNs ($p < 0.05$ for each). Among all the parameters, the only one that was found to be correlated with the risk of NSLN involvement was the presence of lymphovascular invasion.

Conclusion: The MSKCC nomogram and Tenon's axillary scoring system both seem to be reliable tools for the assessment of NSLN status in SLNB-positive breast cancer in our breast cancer population. Nevertheless, the omission of ALND in SLNB-positive breast cancer cannot be yet recommended because of the lack of long-term results of current nomograms and scoring systems.

Keywords: Sentinel lymph node biopsy, lymph node dissection, axilla, breast cancer, surgery

ÖZ

Amaç: Retrospektif klinik çalışmamızda sentinel dışı lenf nodu (SDLN) metastaz riskini hesaplamak için geliştirilen Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogramı ve Tenon aksilla skorlama sisteminin meme kanserli hastalarımızda kullanılabilirliklerinin ve doğruluklarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem ve Gereçler: Hastanemizde Ocak 2010 - Ekim 2013 tarihleri arasında meme kanseri tanısıyla ameliyat edilen ve sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılmış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. SLNB pozitif olan ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Neoadjuvan tedavi alan, aksillada palpe edilebilen lenf nodu olan ve evre 4 hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sentinel dışı lenf nodu (SDLN) negatif (Grup 1) ve SDLN pozitif hasta (Grup 2) olmak üzere iki grup tanımlandı. Hastaların yaşı, tümör çapı ve histolojisi, grade'i, lenfatik invazyon varlığı, multifokalite varlığı, metastaz olan sentinel lenf nodu (SLN) sayısı ve metastaz olmayan SLN sayısı, SLN'deki metastazın büyüklüğü, SLN'deki metastazın patolojik saptama yöntemi ve reseptör durumu kaydedildi. Her bir hasta için SDLN metastaz riski MSKCC nomogramı ve Tenon aksilla skorlama sistemi ile hesaplandı. Risk skorları ile SDLN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırıldı.

Bulgular: Meme kanseri tanısı alan ve aksiller evreleme için SLNB yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. SLNB pozitif olup ALND yapılan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Grup 1'de 17 hasta, Grup 2'de 33 hasta mevcuttu. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Nomogram'ı ve Tenon aksilla skorlama sisteminin SDLN tutulumunun tahmininde istatistiksel olarak anlamlı uygun modeller oldukları görüldü ($p < 0,05$). Lenfovasküler invazyon varlığının tüm parametreler arasında SDLN tutulumunu etkileyen tek parametre olduğu görüldü.

Sonuç: MSKCC nomogramı ve Tenon aksilla skorlama sistemi'nin SLNB pozitif meme kanserli hasta popülasyonumuzda SDLN metastaz riskinin değerlendirilmesinde kullanılabilir modeller oldukları görülmektedir. Bununla birlikte SLNB pozitif meme kanserli hastalarda ALND'nin terk edilmesi, nomogram ve skorlama sistemlerinin uzun dönem sonuçları bilinmediği için henüz önerilmemektedir.

Anahtar sözcükler: Sentinel lenf nod biyopsisi, lenf nodu diseksiyonu, aksilla, meme kanseri, cerrahi

Giriş

Meme kanseri dünyada %11,9'luk oranla en sık görülen ikinci ve %25'lik oranla kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. 2012 yılında tahmini 1,67 milyon yeni tanı alacak hasta öngörülmektedir. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin, az gelişmiş bölgelerde en sık, gelişmiş bölgelerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci en sık sebebidir (1, 2).

Meme kanseri cerrahisinin tarihsel gelişimi incelendiğinde geçmişte uygulanan radikal cerrahi yöntemlerin yerini günümüzde daha az invaziv yöntemlere bırakmış olduğu görülmektedir (3). Aksiller lenf nodu tutulumu meme kanserinin tedavi yönetiminde en anlamlı klinik prognostik faktördür (4). Metastaz, teorik olarak primer tümörden sentinel lenf nodu (SLN) veya nodlarına oradan da sentinel dışı lenf nodlarına (SDLN) olmaktadır. İlk defa Krag ve ark. (5, 7) ile Giuliano ve ark. (4, 6, 7) tarafından uygulanan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) klinik nod negatif hastalarda aksillanın evrelemede konvansiyonel aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND)'na göre daha az morbiditeye sahip, güvenilir, etkin bir yöntemdir ve günümüzde aksillanın evrelemede konvansiyonel ALND'na tercih edilen standart bir prosedür haline gelmiştir.

Aksiller lenf nodu metastaz riskini belirleyen birçok model tasarlanmıştır. Bu modellerden olan Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogramında kullanılan hesaplama cetvelinde tümör çapı, lenfatik invazyon, tümör histolojisi, nükleer grade, multifokalite, negatif SLN sayısı, pozitif SLN sayısı, SLN'de metastaz saptama yöntemi (frozen, rutin, seri kesit, immunhistokimya), östrojen reseptör durumu olmak üzere 9 adet değişken kullanılmaktadır (8). Benzer amaçla tasarlanan Tenon aksilla skorlama sisteminde ise SLN metastazının boyutu, primer tümörün boyutu, pozitif SLN'lerin çıkartılan tüm SLN'lere oranı olmak üzere 3 değişken kullanılmaktadır (7).

Öte yandan rutin patolojik incelemelerde lenf nodları negatif olarak değerlendirilen hastaların %20'sinde metastatik hastalık gelişmektedir (9). Değişik tekniklerin kullanıldığı çalışmalarda, SLN negatif olgularda SDLN'na metastaz görülme olasılığı (yanlış negatiflik) %0-11'dir. SLN'nda izole tümör hücreleri şeklinde metastaz saptandığında bu oran %12-14'e, mikrometastazda %20-35'e ulaşmaktadır (9). Bu nedenle SLN tutulumu olan hastalarda SDLN durumunun tahmininde yararlı olabilecek faktörler incelenmiş ve çok sayıda patolojik faktörün pozitif SLNB varlığında daha yüksek SDLN tutulumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu parametreler arasında primer tümörle ilişkili faktörler (histolojik tümör tipi, invaziv karsinom boyutu, histolojik grade, lenfovasküler invazyon varlığı ve östrojen reseptör durumu) ve lenf nodu ile ilişkili faktörler (metastaz belirleme yöntemi, metastaz boyutu, ektranodal ekstansiyon, pozitif SLN sayısı ve negatif SLN sayısı) olarak 2 ayrı grupta incelenmiştir (7, 8, 10, 11). Van Zee ve ark.'ın (8) geliştirdikleri ve 2003 yılında yayınladıkları MSKCC nomogramı SLN metastazı pozitif olan meme kanserli hastalarda SDLN metastazının tahmini için geliştirilmiş ilk nomogramdır.

Çalışmamızda, tek merkezli retrospektif bir veritabanında SLN metastazı pozitif olan hastalarda SDLN metastaz riskini tahmin etmekte kullanılan MSKCC nomogramı ve Tenon aksilla skorlama sisteminin hastalarımızdaki riskleri ne derece hesapladığını ve kullanılabilirliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Ocak 2010 ve Ekim 2013 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde primer invaziv meme kanseri tanısı

Tablo 1. Tenon aksilla skorlama sistemi

Değişken	Puan	Çok değişkenli analiz (p)
Makrometastaz		=0,02
Var	2	
Yok	0	
Histolojik tümör boyutu (mm)		=0,006
≤10	0	
11-20	1,5	
>20	3	
Pozitif SLN* sayısının diseke edilen toplam SLN sayısına oranı		=0,03
<0,5	0	
0,5-1	1	
1	2	

Tenon skorlama sisteminde yukarıdaki değişkenlerle 0-7 arasında bir puan elde edilerek olasılık hesaplaması yapılmaktadır. Hastaların skorlarının <3,5 olması durumunda %97,3 olasılıkla SDLN metastazının olmayacağı sonucuna varılmaktadır.

*SLN: sentinel lenf nodu

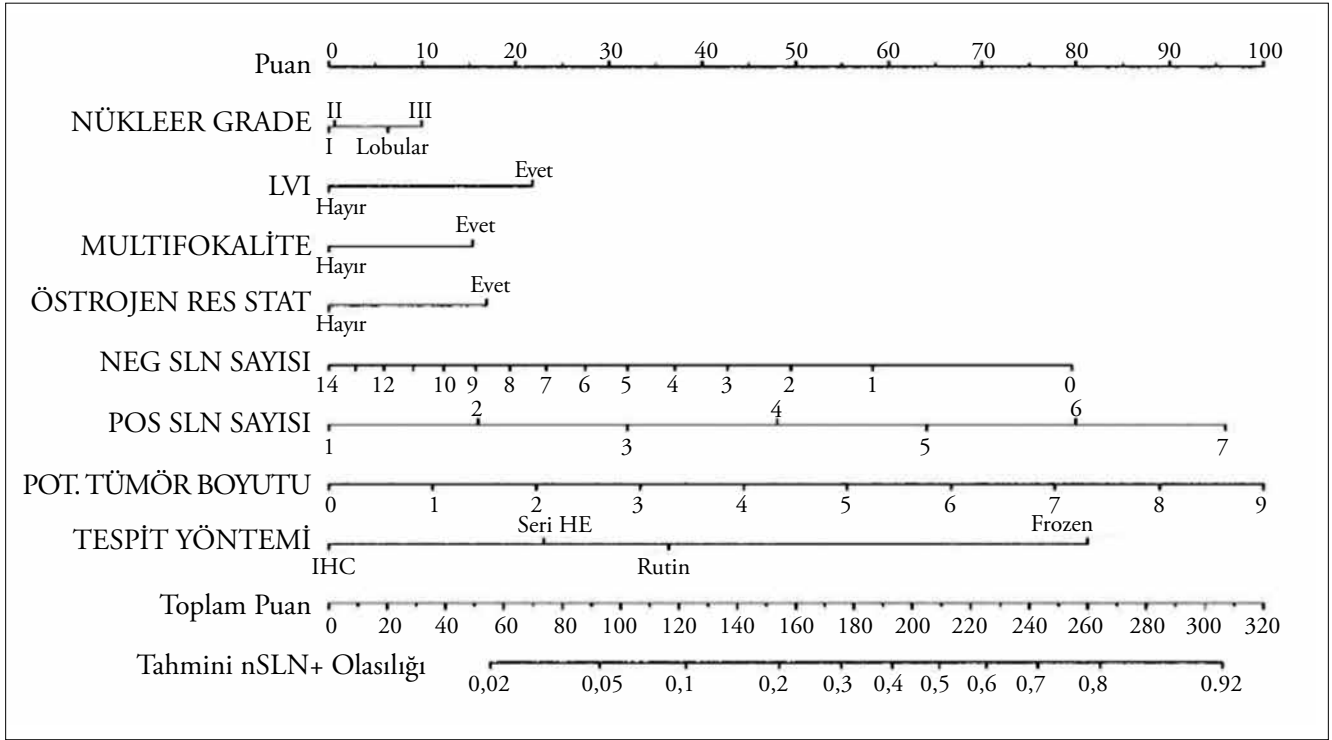
ile ameliyat edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. SLNB'nin başarı ile uygulanıp pozitif olarak saptandığı ve tamamlayıcı aksiller lenf nodu diseksiyonu (TALND) yapılan 50 hasta çalışmaya alındı. SDLN negatif (Grup 1) ve SDLN pozitif hasta (Grup 2) olmak üzere iki grup tanımlandı. Tüm hastaların SLNB'ne intraoperatif olarak frozen kesit uygulandı. Kesit pozitif ise aynı seansta ALND yapıldı. H&E inceleme sonucu şüpheli olanlara sitokeratin ile immunhistokimyasal (İHK) inceleme yapıldı. SLN biyopsisi negatif olan, başarı ile lokalize edilemeyen, klinik olarak aksillası pozitif olan, uzak organ metastazı olan, neoadjuvan tedavi almış olan, aksiller diseksiyon uygulanmamış olan hastalar çalışmanın dışında tutuldu.

Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan tüm hastalardan alınarak çalışma öncesinde Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan onay alındı (Karar No: 2013/11/11).

Her bir hastanın yaşı, tümör çapı ve histolojisi, grade'i, lenfatik invazyon varlığı, multifokalite varlığı, çıkartılan SLN sayısı, pozitif SLN sayısı, negatif SLN sayısı, SLN'deki metastazın çapı (makrometastaz, mikrometastaz, izole tümör hücresi), SLN'deki metastazın patolojik saptanma yöntemi (frozen, rutin, seri kesit, immunhistokimya), östrojen, progesteron ve Cerb-B2 reseptör durumu ve ALND patoloji sonuçları Microsoft® Excel 2007 Excel programı ile hazırlanan veri tabanı dosyasına kaydedildi. Bu hastaların her birisinin riski MSKCC nomogramı (Şekil 1) ve Tenon aksilla skorlama sistemi (Tablo 1) ile hesaplandı. Her iki model için ROC eğrisi çizildi ve eğri altında kalan alan (EAA) değerleri belirlendi. Risk skorları ile aksiller tutulum istatistiksel olarak değerlendirildi ve her bir değişkenin aksiller tutulum ilişkisi araştırıldı.

İstatistiksel analiz

Çalışmamızda istatistiksel analizler NCSS® (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında student t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ise Ki-Kare ve



Şekil 1. MSKCC nomogramı hesaplama cetveli. MSKCC nomogramında 9 değişken kullanılmaktadır. Bunlar; frozen inceleme yapıp yapılmadığı, tümör çapı, tümör histolojisi ve nükleer grade, lenfovasküler invazyon, multifokalite, östrojen reseptör durumu, SLN'yi saptama yöntemi, pozitif SLN sayısı ve negatif SLN sayısıdır.

*LVİ: lenfovasküler invazyon; RES STAT: reseptör durumu; NEG SLN: negatif sentinel lenf nodu; POS SLN: pozitif sentinel lenf nodu; PAT: patolojik; nSLN: non-sentinel lenf nodu

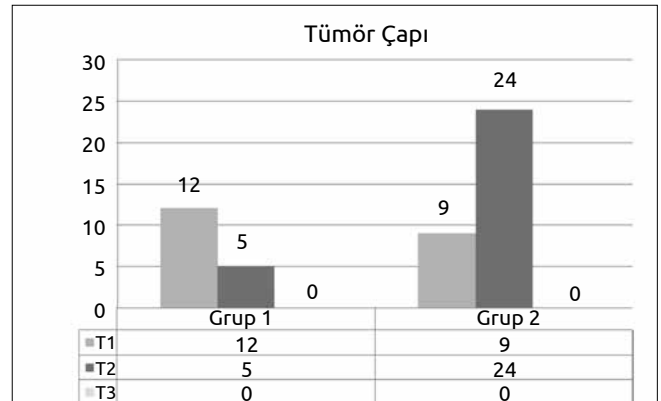
Fisher gerçeklik testi kullanıldı. MSKCC nomogramı ve Tenon skoru için ROC-EAA, duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri, LR (+) değeri ve kestirim değerleri hesaplandı. Elde edilen sonuçlardan $p < 0,05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların 17'sinde (%34) SDLN negatif, 33'ünde (%66) SDLN pozitif. Hastaların ortalama yaşı Grup 1'de $56,8 \pm 10,51$ iken Grup 2'de $50,33 \pm 12,17$ idi (Tablo 2). Ortalama tümör çapı Grup 2'de $2,63 \pm 0,82$ cm olup Grup 1'den büyüktü (Şekil 2). Buna göre Grup 1'de hastaların %70,5'i (n=12) T₁, Grup 2'de ise hastaların %72,7'si (n=24) T₂ idi. Her iki grupta da histopatolojik incelemede en sık saptanan tümör tipi İnvaziv Duktal Karsinomdu. Grup 2'de daha fazla olmak üzere, her iki grupta da hastaların çoğunluğunda Grade 2 tümör mevcuttu (Tablo 2).

Grup 1'de hastaların 9'unda (%52,9) lenfovasküler invazyon (LVİ) saptanırken, Grup 2'deki hastaların 31'inde (%93,9) LVİ saptandı (Şekil 3). Yine Grup 1'de hastaların tümörlerinin 16'sı (%94,12) unifokal iken, Grup 2'deki hastaların 26'sı (%78,7) unifokal, 7'si (%21,2) multifokal idi. Grup 1'de 13 hastada (%76,5) SLN'de metastaz saptanırken Grup 2'de bu sayı 22 idi (%66,7) (Şekil 4).

Grup 1'de hastaların %88,2'sinde (n=15) makrometastaz, Grup 2'deki hastaların tümünde (n=33) makrometastaz saptandı. Reseptör pozitifliği östrojen ve progesteron reseptörleri için her iki grupta da benzer iken, Cerb-B2 pozitifliği Grup 2'de daha belirgindi (Tablo 2). SLN(+)/Toplam SLN oranları incelendiğinde Grup 1'de hastaların %35,3'ü 0,5-1 oran aralığında iken Grup 2'de hastaların %75,7'sinde (n=25) oran aralığı 1 seviyesinde idi (Tablo 2).



Şekil 2. Grup 1 ve Grup 2'de hastaların tümör çaplarına göre dağılımları

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogramı için risk yüzdesi, Grup 1'de ortalama $\%38,6 \pm 15,7$ olarak saptanırken, Grup 2'de ortalama $\%62,8 \pm 12,6$ idi. Tenon aksilla skorlama sistemi için skor, Grup 1'de ortalama $4,9 \pm 1,6$ iken, Grup 2'de ortalama $6,2 \pm 1,1$ olarak bulundu. Yapılan istatistiksel inceleme sonucunda MSKCC nomogramı için p değeri 0,0001 olarak saptanırken Tenon aksilla skorlama sistemi içinse 0,001 olarak saptandı ve her iki değer de istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Tablo 3). Her iki nomogram için ROC eğrisi çizildi ve MSKCC nomogramı için EAA 0,899 olarak saptanırken Tenon aksilla skorlama sistemi için 0,747 olarak saptandı (Tablo 4).

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogramının ROC eğrisi altında kalan alanı Tenon aksilla skorlama sisteminin ROC

Tablo 2. SDLN metastaz riskini etkileyen değişkenlerin istatistiksel sonuçları

Değişken		Metastaz (-)	Metastaz (+)	P değeri		
Yaş		56,8±10,5 (37-85)	50,3±12,2 (25-84)	0,327		
Boyut		2,1±1,1 (0,5-4,5)	2,6±0,8 (0,8-4)	0,075		
Toplam SLN*		2,3±1,6 (1-6)	1,9±1,1 (1-5)	0,583		
SLN (-)		0,9±1,3 (0-4)	0,4±0,7 (0-2)	0,054		
SLN (+)		1,3±0,7 (1-3)	1,5±0,9 (1-4)	0,255		
Toplam SDLN**		13,5±5,6 (6-26)	16,2±6,3 (6-30)	0,087		
Tip	Duktal	14	%82,3	30	%90,9	0,748
	Duktal+Lobüler	1	%5,9	1	%3,0	
	Lobüler	2	%11,8	2	%6,1	
Grade	Duktal 1	4	%26,7	5	%16,1	0,338
	Duktal 2	11	%73,3	23	%74,2	
	Duktal 3	0	%0	3	%9,7	
	Lobüler	2		2		
LVİ†	Var	9	%52,9	31	%93,9	0,0001
	Yok	8	%47,1	2	%6,1	
Multifokalite	Var	1	%5,9	7	%21,2	0,131
	Yok	16	%94,1	26	%78,8	
ER‡	ER (-)	5	%29,4	6	%18,2	0,246
	ER (+)	12	%70,6	27	%81,8	
PR§	PR (-)	4	%23,5	6	%18,2	0,459
	PR (+)	13	%76,5	27	%81,8	
Cerb-B2	Cerb-B2 (-)	14	%82,3	24	%72,7	0,648
	Cerb-B2 (+)	3	%17,7	9	%27,3	
Metastaz Boyutu Mikro		2	%11,9	0	%0	0,111
	Makro	15	%88,1	33	%100	
SLN(+)/	<0,5	2	%11,8	2	%6,1	0,261
Toplam SLN	0,5-1	6	%35,3	6	%18,2	
	1	9	%52,9	25	%75,7	

*SLN: sentinel lenf nodu

**SDLN: non-sentinel lenf nodu

†LVİ: lenfovasküler invazyon

‡ER: östrojen reseptörü

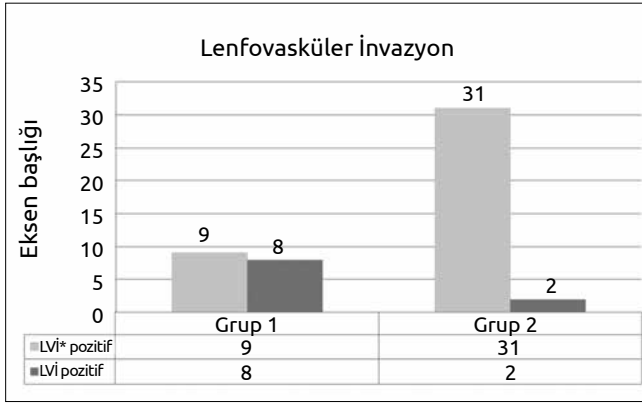
§PR: progesteron reseptörü

eğrisi altında kalan alanından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,007$). Buna göre MSKCC nomogramı ve Tenon ak-silla skorlama sistemine ait kestirim, pozitif ve negatif kestirim değerleri, duyarlılık, özgüllük ve pozitif LR değeri Tablo 5'te yer almaktadır.

Her iki modelde kullanılan değişkenler (tümör çapı, histoloji tip, grade, SLN'deki metastaz boyutu, lenfovasküler invazyon, multifokalite, SLN'deki tutulum oranı, östrojen, progesteron, Cerb-B2 reseptör durumu) ve yaş ile SDLN tutulumu arasındaki ilişki kıyaslandı. Her bir değişkenin ayrı ayrı istatistiksel incelemesi yapıldı. Değişkenler arasında sadece LVİ ile anlamlı olarak istatistiksel ilişki saptandı ($p=0,0001$) (Tablo 2).

Tartışma ve Sonuçlar

Halsted döneminde meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu ve radikal mastektominin lokal nüks ve sağkalımı uzatacağı fikri radikal mastektominin sahip olduğu yüksek morbidite nedeniyle 1940'larda yerini modifiye radikal mastektomiye bırakmıştır. Fisher'ın (12) 1970'li yıllarda yapılan çalışmaları sonrası öne sürdüğü "meme kanseri sistemik bir hastalıktır" hipotezi meme kanseri cerrahisinde memeyi korumaya yönelimi sağlamıştır. 1970'li yıllarda meme koruyucu cerrahi (MKC) ile mastektominin karşılaştırıldığı birçok prospektif çalışma yapılmıştır. NSABP-B06 ve Milan çalışmalarının 20 yıllık takip sonuçlarında, MKC yapılan hasta grubu ve mastektomi yapılan hasta grubunda or-



Şekil 3. SDLN negatif ve SDLN pozitif hastaların LVİ durumuna göre dağılımları

*LVİ: lenfovasküler invazyon
SDLN: sentinel dışı lenf nodu

Tablo 3. MSKCC nomogramı ve Tenon aksilla skorlama sistemi için istatistiksel sonuçlar

	Grup 1	Grup 2	p değeri
MSKCC*	%38,6±15,7	%62,8±12,6	0,0001
Tenon Skoru	4,9±1,6	6,2±1,1	0,001

*MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Tablo 4. MSKCC nomogramı ve Tenon aksilla skorlama sistemi için EAA değerleri

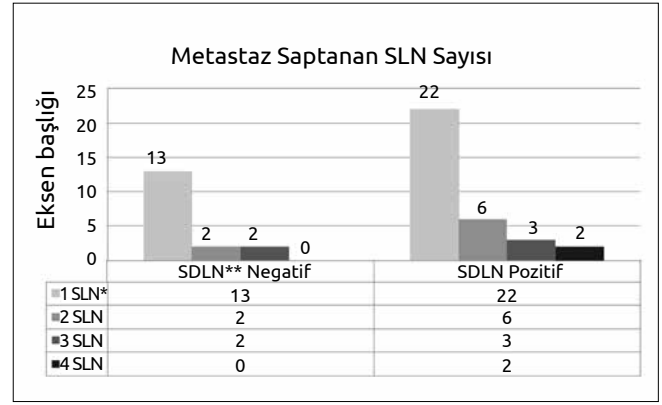
	EAA	SE	CI %95
MSKCC*	0,899	0,043	0,781-0,966
Tenon Skoru	0,747	0,069	0,604-0,859

EAA: Eğri altında kalan alan; SE: Standart hata; CI: Güvenlik aralığı *MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

talama sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış, MKC grubunda lokal nüks anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (13, 14).

Güncel klavuzlarda SLNB'de metastaz saptanması durumunda tamamlayıcı aksiller lenf nodu diseksiyonu (TALND) önerilmektedir (15, 16). Bununla birlikte literatürde SLN pozitif hastalarda SDLN pozitifliği %35-70 oranlarında bildirilmektedir (5). SLN pozitif hastalarda TALND yapıp yapılmaması meme kanseri cerrahisinin tartışılan konularından bir tanesidir. Literatürde TALND'nin faydalı olmadığı görüşünde olan makaleler ve merkezler mevcut olup bunlar; birçok hastada adjuvan sistemik kemoterapi ve/veya tam meme radyoterapisi uygulanabilmesi nedeniyle, düşük volümlü nodal metastazların bu şekilde tedavi edilebildiğini, SLN pozitif hastalarda yaklaşık %50 oranında SDLN metastazı görülmemesinden dolayı bu hastalara gereksiz TALND yapıldığını savunmaktadırlar (17, 18). Ayrıca yaygın nodal metastazlı seçilmiş hasta grubunda daha agresif kemoterapi rejimleri, aksiller ve göğüs duvarı radyoterapisi uygulanabildiğini vurgulamaktadırlar (19).

Karşıt görüşte olan merkezler ve yazarlar ise SLN pozitif hastalarda yaklaşık %50 oranında SDLN metastazı görülmesinden dolayı TALND'nin bölgesel kontrolü sağlayarak az da olsa terapötik etki sağ-



Şekil 4. SDLN negatif ve SDLN pozitif hastalarda metastaz saptanan SLN sayıları

*SLN: sentinel lenf nodu
**SDLN: sentinel dışı lenf nodu

lıyor olmasını (18, 20), aksilladaki metastatik lenf nodlarının tam sayısının bilinmesinin önemli prognostik bilgi sağlaması ve kemoterapi, aksiller radyoterapi kararına rehberlik yapmasını TALND'nin faydaları olarak savunmaktadırlar (21, 22).

ACO-SOG Z0011 Faz 3 randomize çalışmasında 6,3 yıllık ortalama takip süresi sonrasında genel sağkalım, hastaliksiz sağkalım ve lokal rekürrens açısından sadece SLNB yapılan grup ile TALND yapılan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (23,24). Park ve ark.'ın (25) SLN pozitif 1960 hasta ile yaptıkları çalışmada sadece SLNB yapılan grup ile TALND yapılan grup arasında sırasıyla 23 ve 30'ar aylık takip süreleri sonucunda sadece SLNB yapılan grupta %2, SLNB+TALND yapılan grupta %0,4'lük aksiller rekürrens tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p=0,004).

Literatürdeki çalışmalarla tek bir hasta için SDLN metastazını tahmin etmek zordur. Herhangi bir karakteristik için risk tahminleri çalışmadan çalışmaya önemli farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar, çalışmalara katılan nispeten küçük hasta popülasyonlarına veya riski etkileyen diğer faktörler yönünden popülasyonlar arasındaki farklara dayandırılabilir. İkinci olarak, literatürde genelde kullanılan tek değişkenli bildirim metodları nedeniyle risk tahminlerini çok sayıda hasta karakteristiğine eş zamanlı olarak uygulamak zordur (8).

Bu nedenle, SLN tutulumu olup SDLN tutulumu bulunmayan hastaların belirlenmesi ve, bu hasta grubunda gereksiz TALND'nin azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması amacıyla bir çok araştırmacı tarafından SDLN tutulumunun tahmin edilmesini amaçlayan nomogram ve skorlama sistemleri tanımlanmıştır (7, 8, 10, 11).

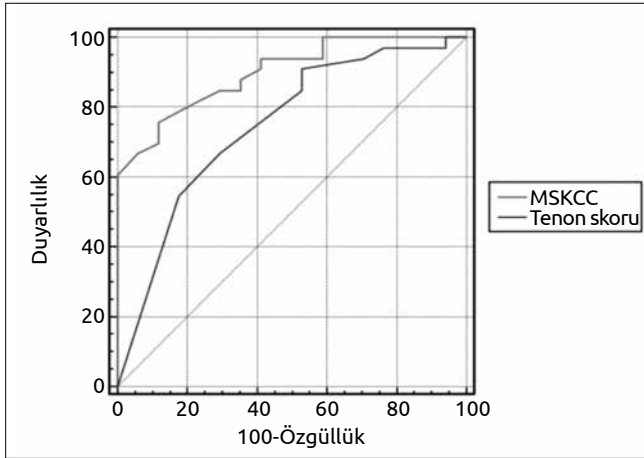
Van Zee ve ark.'ına (8) ait 702 hastalık retrospektif grup temel alınarak geliştirilen MSKCC nomogramı, 373 hastalık prospektif grupta doğrulanmıştır. Retrospektif grup için EAA değeri 0,76 bulunurken prospektif grup için 0,77 bulunmuştur. Literatürde MSKCC nomogramının doğruluğunun değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır. EAA, Cho ve ark.'ın (5, 26) çalışmasında 0,786, Alran ve ark.'ın (5, 27) çalışmasında 0,724, Klar ve ark.'ın (5, 28) çalışmasında 0,58 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda MSKCC nomogramı için EAA 0,899 saptanmıştır.

Çalışmalar arasındaki bu geniş farklılığın; yaş, tümör boyutu, tümör grade'i, histopatolojik tip, SLN haritalama teknikleri, SLN'nin histopatolojik değerlendirme ve boyama yöntemleri, pozitif ve negatif SLN

Tablo 5. MSKCC nomogramı ve Tenon aksilla skorlama sistemi için kestirim, duyarlılık ve özgüllük oranları

	Kestirim Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	+LR
MSKCC	>56	75,76	88,24	92,6	65	6,44
Tenon skoru	>4,5	90,91	47,06	76,9	72,7	1,72

PKD: Pozitif kestirim değeri; NKD: Negatif kestirim değeri; +LR: Olabilirlik oranı; *MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center



Şekil 5. MSKCC nomogramı ve Tenon aksilla skorlama sistemi için ROC eğrisi

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

oranlarındaki farklılıklar ve mikrometastazlara bağlı olabileceği düşünülmektedir (5).

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogramının çok sayıda sınırlamaları tanımlanmıştır. TALND'de çıkarılan nodlar sadece rutin patolojik analizle incelenmiştir. Diğer araştırmacılar, eğer SDLN'ler seri kesitler ve İHK ile incelenirse TALND'de SDLN metastazı belirlenen hasta oranlarının artabileceğini göstermişlerdir (8).

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogramını sınırlayan bir başka faktör, verilerinde nodal metastaz boyutunun belirlenmemiş olmasıdır. AJCC Kanseri Evreleme El Kitabı, 6 ve 7. baskısında önemli bir evre (dolayısıyla prognoz) belirleyici faktör olarak metastaz boyutu da yer almaktadır. Ancak olguların çoğunda, nod içindeki malign hücrelerin dağılım paternindeki farklılıklar nedeniyle, bir boyut belirtilmekte güçlük çekilmiştir. MSKCC çalışmasında kullanılan verilerdeki bir diğer potansiyel zayıflık da, özellikle ilave SDLN metastaz riski düşük olarak öngörülen bazı hastalara TALND yapılmış ve dolayısıyla modele katılmamış olmasıdır. Son olarak, elbette ki bu model mükemmel değildir. İlk modelde ROC eğrisi altında kalan alan prospektif popülasyonda 0,77'dir. Bu şu anlama gelmektedir; eğer rastgele iki kadın seçilecek olursa ve bu kadınların birinde en az bir pozitif SDLN varsa, diğerinde ise tüm SDLN'ler negatifse, nomogram %77 ihtimalle pozitif kadın için daha yüksek bir olasılık tahmin edecektir (8).

Tenon Hastanesi'nin geliştirdiği, çok değişkenli analiz sonuçlarına göre belirlenmiş aksilla skorlama sisteminde risk tahmininin yüzde olarak yapılmaktadır. Diğer çalışmaların aksine bu model 0-7 aralığında bir risk puanı sunmaktadır. Kendi gruplarında yapılan uygulamada, 3,5 veya daha düşük puan toplayan hastaların negatif SDLN'leri olması ihtimali %97,3'dir (7). Ancak SDLN metastaz riskinin tahmininde

önemli bir parametre olan SLN metastazının ekstrakapsüler ekstansiyonunun hesaba katılmaması bu skorlama sisteminin ana sınırlayıcısı olarak tanımlanmış olup yazarlar tarafından bu alt gruptaki tüm hastalara TALND uygulanmış ve bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Literatürde Tenon skorlama sisteminin doğruluğunun değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda, EAA 0,58-0,70 arasında değişmektedir (29). Çalışmamızda Tenon skorlama sistemi için EAA 0,747 olarak bulunmuştur.

Nomogramların amacı, hekimlere tam olarak ne yapmaları gerektiğini söylemek değil, hasta ile hekimin riskler konusunda tartışıp daha iyi bir tedavi için ortak karar vermelerine yardımcı olmaktır (30). Park ve ark.'ın (25) çalışmasında SLN pozitif olup ALND yapılmayan 287 hasta değerlendirilmiş, hastaların %15'inin, cerrahın önerisine rağmen ALND'yi reddettiği, hastaların %85'ine ise cerrah ve hastanın ortak kararı ile ALND yapılmadığı, her iyi grupta MSKCC nomogram skor dağılımlarının farklı olduğu görülmüştür. Nomogram öncesi ve sonrası dönemler değerlendirildiğinde SLN pozitif hastalarda ALND oranlarının nomogram sonrası dönemde anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (25).

Nomogramların performansları, uygulandıkları merkezler veya hasta gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığı nedenleri SLN'lerin histopatolojik değerlendirmesinde farklı yöntemler kullanılması, diseke edilen SLN sayılarının farklı olmasının yanında yaş ve mikrometastaz gibi parametrelerin kullanımı ile açıklanmaktadır. SLN olarak alınan nod sayısı ve SLN metastazlarının intraoperatif değerlendirme yöntemleri merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle nomogramlar, en iyi performansları, geliştirildikleri merkezlerde göstermektedir ve nomogramların diğer merkezlerde kullanımının değerlendirilerek doğrulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır (31).

Çalışmamızda, SLN metastazı pozitif hastalarda SDLN metastazını belirlemek için MSKCC nomogramı ve Tenon aksilla skorlama sisteminde kullanılan parametreler ve SDLN metastazını etkileyen diğer parametreler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bu parametrelerden, sadece LVİ pozitifliği SDLN metastaz riskini değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir parametre olarak bulundu. Primer tümör boyutu, pozitif SLN sayısı, çıkarılan toplam SLN sayısı, pozitif SLN sayısının çıkarılan toplam SLN sayısına oranı, tümör tipi ve derecesi, östrojen ve progesteron reseptör durumu, multifokalite ve SLN metastaz boyutunun SDLN metastaz riskini değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı parametreler olmadığı görüldü.

Günümüzde SLN metastazı pozitif olan meme kanserli hastalarda SDLN metastazının değerlendirilmesinde oluşturulmuş olan nomogramlardan başka bir araç bulunmamaktadır. Nomogramlar geliştirildikleri merkezde en güvenilir ve uygun sonuçları vermektedir. Nomogramların oluşturulması aşamasında yapılan çalışmalarda vaka sayılarının az olması nomogramların genel kullanımını sınırlandır-

maktadır. Elli hastalık çalışmamızda MSKCC nomogramı ve Tenon aksilla skorlama sisteminin SDLN metastazı riskinin hesaplanmasında istatistiksel olarak kullanılabilir olduğu görülmüştür, ancak bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - İ.B., M.F.Ç.; Tasarım - İ.B., A.C.D.; Denetleme - M.F.Ç., S.K., H.A.; Kaynaklar - İ.B., A.C.D., M.G.Ü.; Malzemeler - C.A.; Veri toplanması ve/veya işleme - İ.B., M.F.Ç., H.F.B.; Analiz ve/veya yorum - İ.B., S.K.; Literatür taraması - İ.B., C.A., M.G.Ü.; Yazıyı yazan - İ.B., M.F.Ç., A.C.D.; Eleştirel İnceleme - S.K., H.A.; Diğer - M.G.Ü.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - İ.B., M.F.Ç.; Design - İ.B., A.C.D.; Supervision - M.F.Ç., S.K., H.A.; Funding - İ.B., A.C.D., M.G.Ü.; Materials - C.A.; Data Collection and/or Processing - İ.B., M.F.Ç., H.F.B.; Analysis and/or Interpretation - İ.B., S.K.; Literature Review - İ.B., C.A., M.G.Ü.; Writer - İ.B., M.F.Ç., A.C.D.; Critical Review - S.K., H.A.; Other - M.G.Ü.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>
3. Ünsal MG, Dural AC, Çelik MF, Akarsu C, Başoğlu İ, Dilege ME, Kapan S, Alış H. The adaptation process of a teaching and research hospital to changing trends in modern breast surgery. *Ulus Cerrahi Derg* 2014; 31:34-38. (PMID: 25931942)
4. Sasada T, Kataoka T, Shigematsu H, Masumoto N, Kadoya T, Okada M, Ohdan H. Three models for predicting the risk of non-sentinel lymph node metastasis in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2014; 21:571-575. (PMID: 23307473) [CrossRef]
5. Kuo YL, Chen WC, Yao WJ, Cheng L, Hsu HP, Lai HW, Kuo SJ, Chen DR, Chang TW. Validation of Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram for prediction of non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node positive breast cancer patients an international comparison. *Int J Surg* 2013; 11:538-543. (PMID: 23707626) [CrossRef]
6. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-398. (PMID: 8092905) [CrossRef]
7. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla 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 (PMID: 15868438) [CrossRef]

8. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, Borgen PI, Cody HS 3rd, Kattan MW. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1140-1151. (PMID: 14654469) [CrossRef]
9. Weaver DL. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: a practical academic perspective from America. *Histopathology* 2005; 46:702-706. (PMID: 15910603) [CrossRef]
10. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg* 2008; 95:302-309. (PMID: 17876750) [CrossRef]
11. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, Rouse RV, Bailey L, Philben VJ, Dirbas FM, Dunn JJ, Johnson DL, Wapnir IL, Carlson RW, Stockdale FE, Hansen NM, Jeffrey SS; Bay Area SLN Study. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008; 8:66. (PMID: 18315887) [CrossRef]
12. Fisher B, Wolmark N, Fisher ER, Deutch M. Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer: surgical, pathological, and radiation considerations. *World J Surg* 1985; 9:692-698. (PMID: 4060746) [CrossRef]
13. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-1232. (PMID: 12393819) [CrossRef]
14. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233-1241. (PMID: 12393820) [CrossRef]
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast, version 2. 2012. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf
16. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramanian VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-7720. (PMID: 16157938) [CrossRef]
17. Gadd M, Harris J, Taghian A, et al. Prospective study of axillary radiation without axillary dissection for breast cancer patients with a positive sentinel node. Presented at the Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, December 8-11, 2005. Abstract 22.
18. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: A meta-analysis. *Cancer* 2006; 106:4-16. (PMID: 16329134) [CrossRef]
19. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, Winchester DP, Winchester DJ. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2946-2953. (PMID: 19364968) [CrossRef]
20. American College of Surgeons Commission on Cancer. Standards of the Commission on Cancer Vol II: Registry Operations and Data Standards (ROADS). Chicago (IL): American College of Surgeons; 1998.
21. Katz A, Smith BL, Golshan M, Niemierko A, Kobayashi W, Raad RA, Kelada A, Rizk L, Wong JS, Bellon JR, Gadd M, Specht M, Taghian AG. Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2093-2098 (PMID: 18445838) [CrossRef]

22. Truong PT, Vinh-Hung V, Cserni G, Woodward WA, Tai P, Vlastos G; Member of the International Nodal Ratio Working Group.. The number of positive nodes and the ratio of positive to excised nodes are significant predictors of survival in women with micrometastatic node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44:1670-1677. (PMID: 18595686) [\[CrossRef\]](#)
23. Khan MS, Boughey JC. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 Trial. *Cancer Control* 2012; 19:267-276. (PMID: 23037494)
24. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011; 305:569-575. (PMID: 21304082) [\[CrossRef\]](#)
25. Park J, Fey JV, Naik AM, Borgen PI, Van Zee KJ, Cody HS 3rd. A declining rate of completion axillary dissection in sentinel lymph node-positive breast cancer patients is associated with the use of a multivariate nomogram. *Ann Surg* 2007; 245:462-468. (PMID: 17435554) [\[CrossRef\]](#)
26. Cho J, Han W, Lee JW, Ko E, Kang SY, Jung SY, Kim EK, Moon WK, Cho N, Park IA, Chung JK, Hwang KT, Kim SW, Noh DY. A scoring system to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a comparison with other scoring systems. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2278-2286. (PMID: 18528729) [\[CrossRef\]](#)
27. Alran S, De Rycke Y, Fourchotte V, Charitansky H, Laki F, Falcou MC, Benamor M, Freneaux P, Salmon RJ; Institut Curie Breast Cancer Study Group, Sigal-Zafrani B. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2195-2201. (PMID:17294071) [\[CrossRef\]](#)
28. Klar M, Jochmann A, Foeldi M, Stumpf M, Gitsch G, Stickeler E, Watermann D. The MSKCC nomogram for prediction the likelihood of non-sentinel node involvement in a German breast cancer population. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112:523-531. (PMID: 18172758) [\[CrossRef\]](#)
29. Andersson Y, Frisell J, de Boniface J, Bergkvist L. Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases: Evaluation of the Tenon Score. *Breast Cancer* 2012; 6: 31-38. (PMID: 22346360) [\[CrossRef\]](#)
30. Van Zee KJ, Kattan MW. Validating a predictive model for presence of additional disease in the non-sentinel lymph nodes of a woman with sentinel node positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2177-2178. (PMID: 17508249) [\[CrossRef\]](#)
31. Gur AS, Unal B, Ozbek U, Ozmen V, Aydogan F, Gokgoz S, Gulluoglu BM, Aksaz E, Ozbas S, Baskan S, Koyuncu A, Soran A; Turkish Federation of Breast Disease Associations Protocol MF08-01 investigators. Validation of breast cancer nomograms for predicting the non-sentinel lymph node metastases after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:30-35. (PMID: 19535217) [\[CrossRef\]](#)