



# Meme Kanserinde Aksilla Negatif Olguları Doğru Belirlemek İçin En Az 10 Lenf Nodu Çıkarılması Yeterli midir?

## *Is Minimum 10 Nodes Removed to Correctly Determine The Breast Cancer Patients Who Had Negative Axillary Status Sufficient?*

Kaptan GÜLBEN<sup>1</sup>, Mustafa YİĞİT<sup>1</sup>, Uğur BERBEROĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Cerrahi Kliniği, ANKARA

### ÖZET

**Arka Plan:** Bu çalışmanın amacı, aksiller disseksiyonda tüm aksillayı güvenli bir şekilde temsil edecek minimum lenf nodu sayısını belirlemektir.

**Yöntem:** Ekim 1999-Ağustos 2002 tarihleri arasında tedavi edilen 411 erken evre meme kanserli hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çıkarılan toplam aksiller lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, tümör boyutu, grad ve lenfovasküler invazyon varlığı incelendi.

**Bulgular:** Hastaların %60'ında aksiller lenf nodu metastazı saptandı. Çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı  $20.2 \pm 0.4$ , metastatik lenf nodu sayısı ise  $3.6 \pm 0.3$  olarak bulundu. Aksillasından toplam 6-15 lenf nodu ile 16 ve üzeri lenf nodu disseke edilen hastalar arasında metastatik lenf nodu oranı bakımından anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırasıyla %45 ve %78). En yüksek aksiller metastaz oranı, 16-20 lenf nodu çıkarılan hastalarda saptandı (%68). Yirmi'den fazla lenf nodu çıkarılan grupta aksiller metastaz oranı daha yüksek değildi.

**Sonuçlar:** Genel olarak aksillası negatif meme kanserli hastaları güvenle belirlemek için, aksiller disseksiyonla minimum 10 lenf nodu çıkarılması gerektiği kabul edilmekle beraber, bu çalışmanın sonuçlarına göre bu sayının en az 16 olması gerektiği ileri sürülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, lenf nodu, aksiller disseksiyon, metastaz.

### SUMMARY

**Background:** The aim of this study is to determine the minimum number of lymph nodes that confidently represents the complete axilla in an axillary dissection.

**Methods:** The medical records of 411 patients with early breast cancer treated between October 1999 and August 2002 were evaluated retrospectively. Total number of axillary lymph nodes removed, number of metastatic nodes, tumour size, grade, and presence of lymphovascular invasion were reviewed.

**Results:** Axillary node metastases were detected in 60% of patients. The mean number of nodes collected was  $20.2 \pm 0.4$ , with a mean of  $3.6 \pm 0.3$  metastatic nodes. There was a significant difference in terms of the rate of metastatic nodes between the patients with 6-15 nodes removed and those with 16 or more removed, 45% and 78%, respectively. The highest rate of metastatic nodes was determined in patients with 16-20 nodes removed (68%). The rate of axillary metastasis was not higher in group with more than 20 nodes removed.

*Conclusions: Although it is generally considered that minimum 10 lymph nodes should be removed in an axillary dissection to confidently determine the patients with breast cancer who had negative axillary node status, according to the results of this study, however, it might be stated that the number of lymph nodes collected should be minimum 16.*

**Key Words:** Breast cancer, lymph nodes, axillary dissection, metastasis.

## GİRİŞ

Aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND), sağladığı çok önemli prognostik bilgiler ile adjuvan tedavileri yönlendirmesi ve lokal kontrole olan katkısı nedeniyle, hala operabl meme kanseri tedavisindeki önemini korumaktadır (1). Birçok çalışmada, aksiller lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodu sayısı, lokal nüks ve hastalık progresyonuyla ilişkili bulunmuştur (2-5). Bununla beraber ALND lenfödem, his kaybı, kol ve omuz hareketlerinde kısıtlılık gibi önemli komplikasyonları içeren yüksek bir morbidite riski taşır (6). Son yıllarda bu komplikasyonları azaltmak için sentinel lenf nodu biyopsisi gündeme gelmiştir. Daha az invaziv tekniklere ve erken tanı imkanlarına rağmen, < 0.5 cm çapındaki tümörlerde %5-10 oranında, 0.6-1 cm'lik tümörlerde %10-20 oranında lenf nodu metastazı ortaya çıkacak ve klinik olarak lenf nodu negatif hastaların %15-30'unda, lokal tedaviler yapılmadığı takdirde aksillada hastalık gelişecektir (7). Tüm bu nedenlerle ALND halen yoğun bir tartışma konusu olmayı sürdürmektedir.

Genel bilgiler, optimal prognostik evreleme için en az 10 aksiller lenf nodunun çıkarılarak incelenmesi gerektiği yönündedir (8,9). Bu çalışmanın amacı, aksiller disseksiyonda tüm aksillayı güvenli ve doğru bir şekilde temsil edecek minimum lenf nodu sayısını belirlemektir.

## Yöntemler

Hastanemizde, Ekim 1999-Ağustos 2002 tarihleri arasında erken evre meme kanseri tanısı ile tedavi edilmiş 411 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya; invaziv meme kanseri tanısı histopatolojik olarak teyid edilmiş, klinik olarak evre 1 ve 2, ful aksiller disseksiyon (düzey 1-2-3) yapılmış hastalar dahil edildi. ALND spesmeninde, düzey 2 ve 3 lenf nodu bölgeleri rutin olarak operasyonu yapan cerrah tarafından işaretlenerek patolojik incelemeye gönderildi. Disseke edilen toplam aksiller lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, tümör boyutu, grad ve lenfovasküler invazyon varlığı belirlenerek incelendi. İstatistik yöntemi olarak linear by linear association test, ki-kare, ve student's t testi kullanıldı. Tüm istatistikler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 10.0 for Windows) bilgi-

sayar programında yapıldı ve  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

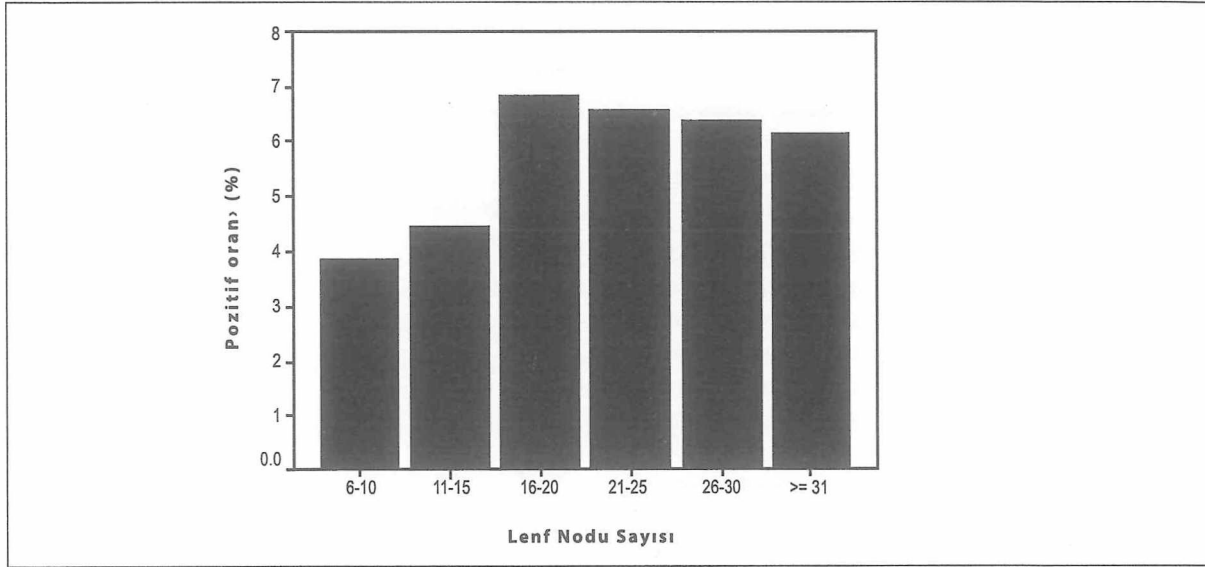
Hastaların %60'ında aksiller lenf nodu metastazı saptandı. Disseke edilen ortalama lenf nodu sayısı  $20.2 \pm 0.4$  (6-47, medyan 19), metastatik lenf nodu sayısı ise  $3.6 \pm 0.3$  (1-16, medyan 2) olarak bulundu. Çıkarılan toplam lenf nodu sayısı 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26-30,  $\geq 31$  olarak gruplandırıldı. Hastaların %6'sı 6-10, %22'si 11-15 ve geri kalan %72'si ise 16 ve üzeri lenf nodu çıkarılan grupta idi (Tablo 1). Çıkarılan lenf nodu sayısı ile lenf nodu pozitifliği arasında istatistiksel olarak pozitif anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi ( $p = 0.002$ ). Grupların karşılaştırılmasında aksillasından toplam 6-15 lenf nodu ile 16 ve üzeri lenf nodu disseke edilen hastalar arasında lenf nodu pozitifliği bakımından anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırasıyla %45 ve %78;  $p = 0.001$ ). En yüksek aksiller metastaz oranı 16-20 lenf nodu çıkarılan hasta grubunda saptandı (%68). Yirmiden fazla lenf nodu disseke edilenlerde pozitiflik oranı daha yüksek değildi (Şekil 1).

Pozitif lenf nodu sayıları 0 ile  $\geq 5$  arasında kategorize edildi. Her kategori için disseke edilen toplam lenf nodu sayıları açısından aralarında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi.

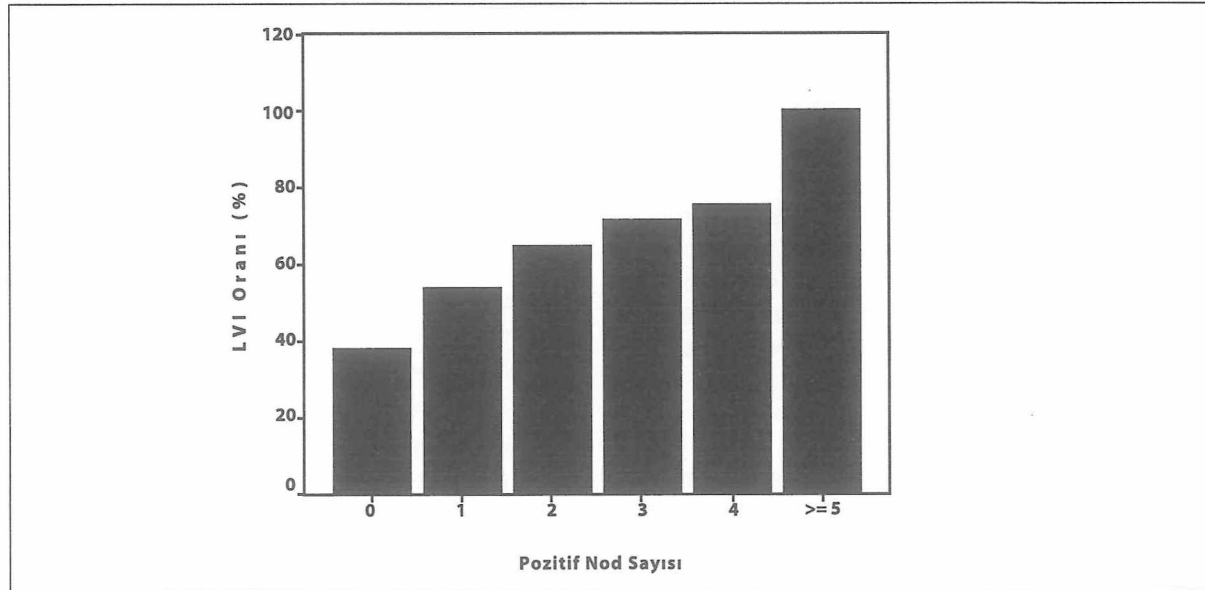
Lenfovasküler invazyon ile hem lenf nodu metastazı olup olmaması, hem de metastatik lenf nodu sayısı arasında pozitif bir ilişki vardı ( $p = 0.001$ ) (Şekil 2).

**Tablo 1. Lenf Nodu Grubuna Göre Hasta Sayıları**

LN Sayısı	n	%
6-10	26	6
11-15	90	22
16-20	139	34
21-25	70	17
26-30	47	11
$\geq 31$	39	10
Total	411	100

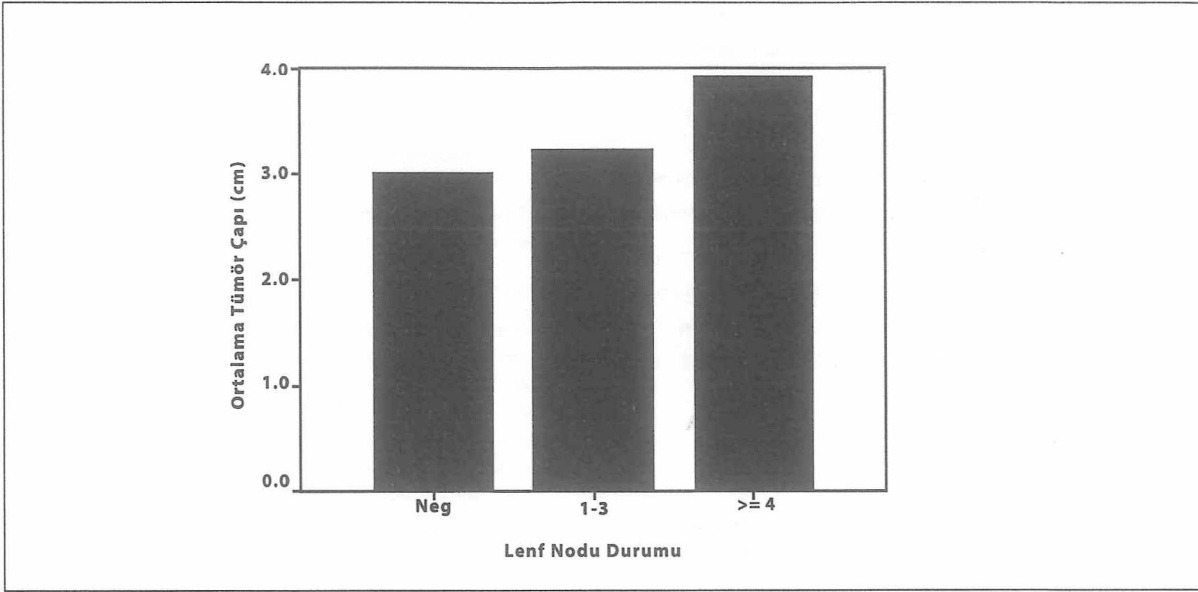


Şekil 1. Çıkarılan aksiller lenf nodu sayısı ile pozitif oranının karşılaştırılması.



Şekil 2. Pozitif lenf nodu sayılarına göre lenfovasküler invazyon oranları.

Grad	Negatif	%	Pozitif	%	Total	%
1*	21	60	14	40	35	8
2	64	39	99	61	163	40
3	64	35	117	65	181	44
Total	149	39	230	61	379	92



Şekil 3. Ortalama tümör çapı ile lenf nodu durumunun karşılaştırılması (negatif, 1-3 veya  $\geq 4$  pozitif).

Çalışmaya alınan 411 hastadan histolojik gradı bilinen 379 (%92), bilinmeyen 32 (%8) hasta vardı. Üç yüz yetmiş dokuz hastanın %8'i grad 1, %40'ı grad 2 ve %44'ü grad 3 tümör içeriyordu (Tablo 2). Grad 1 tümörler, anlamlı olarak grad 2 ( $p= 0.02$ ) ve grad 3 ( $p= 0.006$ ) tümörlerden daha az oranda pozitif lenf nodu içeriyordu. Grad 2 ve grad 3 tümörler arasında ise anlamlı bir fark yoktu. Her grad için çıkarılan lenf nodu sayıları açısından aralarında anlamlı bir fark yoktu (Ortalamalar sırasıyla 18, 20 ve 20).

Hastaların %40'ında nod negatif, %34'ünde 1-3 lenf nodu pozitif ve %26'sında ise  $\geq 4$  lenf nodu pozitifliği vardı. Nod negatif grup ile 1-3 lenf nodu pozitif grup arasında tümör çapı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Fakat bu iki grubun tümör çapı,  $\geq 4$  lenf nodu pozitifliği olan gruptan anlamlı şekilde daha küçüktü ( $p= 0.001$ ) (Şekil 3).

### Tartışma

Yeterli prognostik bilgileri ve aksiller kontrolü sağlayacak optimum disseksiyon genişliği konusunda halen tartışmalar vardır. Önceki çalışmalarda, aksiller disseksiyonla 10 veya daha fazla lenf nodunun çıkarılmasının aksillayı güvenilir bir şekilde temsil edeceği bildirilmiştir (8-11). Ancak, daha sınırlı bir disseksiyonla çıkarılacak olan 4-6 lenf nodunun yeterli olacağını bildiren yayınlar da vardır (12,13).

Aksiller disseksiyonla çıkarılan lenf nodu sayısını çeşitli faktörler etkilemektedir. Bunlar; disseksiyonu yapan cerrah, disseksiyonun genişliği, spesmeni ayıklayan patolog ve ameliyat öncesi neoadjuvan

kemoterapi verilmesidir. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyatları, meme ameliyatlarının çok yoğun şekilde yapıldığı kliniklerde çalışan cerrahlar tarafından yapılmış ve tüm hastalara ful aksiller disseksiyon uygulanmıştır. Mastektomi spesmenleri, meme üzerinde yoğunlaşan, deneyimli patologlar tarafından ayıklanarak değerlendirilmiştir. Neoadjuvan kemoterapinin aksilladan disseke edilen lenf nodlarının bulunmasını güçleştirebileceği bildirilmektedir (14). Bu çalışmada, neoadjuvan kemoterapi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Yapılan çalışmalar, patolojik olarak aksillası negatif invaziv meme kanserli kadınlarda, sistemik tedavi yokluğunda disseke edilen aksiller lenf nodu sayısının lokal nüks ve genel sağkalımı anlamlı şekilde etkilediğini göstermiştir (15). Nod negatif olup 14'ten az lenf nodu çıkarılan hastalar, 14'ten daha fazla lenf nodu çıkarılan hastalardan %10 daha az 10 yıllık genel sağkalım şansına sahiptir (1). Bu patern aynı zamanda 10'dan ve 15'ten daha az lenf nodu çıkarılan kadınlarda da gösterilmiştir (16).

Bu çalışmanın bulguları; aksillasından 16 veya daha fazla lenf nodu çıkarılan hastalarla, 16'dan daha az lenf nodu çıkarılanlar arasında lenf nodu pozitiflik oranı açısından anlamlı fark olduğunu göstermiştir. Ne kadar çok lenf nodu çıkarılırsa lenf nodu pozitifliğinin o oranda arttığı görülmüştür. Hastaların %72'sinde aksiller disseksiyonla 16 ve üzerinde lenf nodu çıkarılmıştır. Ancak, pozitiflik oranı 16-20 lenf nodu arasında plato yapmaktadır. Bu sonuç, diğer literatür bilgileri ile de uyumludur (14,17,18).

Bu çalışma ayrıca; çıkarılan aksiller lenf nodu sayısı, lenfovasküler invazyon, tümörün gradı ve çapının, aksiller lenf nodu metastazını artıran bağımsız risk faktörleri olduğunu gösteren literatür bilgileri ile de uyumludur (19). Daha küçük boyutlu tümöre sahip ve aksillasından 16'dan az lenf nodu çıkarılmış hastalarda, lenf nodu pozitifliğini doğru olarak belirleme insidansı daha azdır.

Bu bilgiler ışığında, sunulan çalışmada pNo kategorisindeki hastaları güvenle belirleyebilmek için 16 ve üzeri aksiller lenf nodu çıkarılmasının hedeflenmesi gerektiği ileri sürülebilir.

#### KAYNAKLAR

1. *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: A Canadian consensus document. Can Med Assoc J 1998;158:22-26.*
2. *Golshirsh A, Wood WC, Senn H-J, et al. Meeting highlights international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 1995;87:1441-5.*
3. *Henson De, Ries L, Freedman LS, et al. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grade for 22.616 cases of breast cancer: The basis for a prognostic index. Cancer 1991;68:2142-9.*
4. *Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol B-06: 10 year pathologic and clinical prognostic discriminants. Cancer 1993;71:2507-14.*
5. *Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al. Prognostic significance of number and level of axillary nodal metastases in breast cancer. Breast 1993;2:224-8.*
6. *Maunsell E, Brisson J, Deshenes I. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. Can J Surg 1993;36:315-20.*
7. *Singletery SE. Management of the axilla in early stage breast cancer. In: Perry MC (ed.) American Society of Clinical Oncology educational book. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 1998:132-41.*
8. *Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24.740 breast cancer cases. Cancer 1989;63:181-7.*
9. *Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:966-78.*
10. *Olivotto I, Coldman A, Hislop G, et al. Compliance with practice guidelines for node-negative breast cancer. J Clin Oncol 1997;15:216-22.*
11. *Sawka C, Olivotto I, Coldman A, et al. The association between population-based treatment guidelines and adjuvant therapy for node-negative breast cancer. Br J Cancer 1997;75:1534-42.*
12. *Steele R, Forrest A, Gibson T, et al. The efficacy lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: A controlled randomized trial. Br J Surg 1985;72:368-69.*
13. *Forrest A, Everington D, Mc Donald C, et al. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. Br J Surg 1995;82:1504-8.*
14. *Baslaïm MM, Al Malik OA, Al-Sobhi SS, et al. Decreased axillary lymph node retrieval in patients after neoadjuvant chemotherapy. Am J Surg 2002;184:299-301.*
15. *Weir L, Speers C, D'yachkova Y, et al. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:1793-9.*
16. *Van der Wal BC, Butzelaar RM, van der Meij S, et al. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: Predictors of survival in stage I and II breast cancer. Eur J Surg Oncol 2002;28:481-9.*
17. *Sosa JA, Diener-West M, usev Y, et al. Association between extent of axillary node clearance and survival in patients with stage I breast cancer. Ann Surg Oncol 1998;5:140-9.*
18. *Somner A, Dixon J, Thomas J. Node retrieval in axillary node dissections: Recommendations for minimum numbers to be confident about node negative status. J Clin Pathol 2004;57:845-8.*
19. *Kutiyanawala MA, Sayed M, Stotter A, et al. Staging the axilla in breast cancer: An audit of lymph-node retrieval in one U.K. regional centre. Eur J Surg Oncol 1998;24:280-2.*
20. *Voogd AC, Coebergh JW, Repelaer van Driel OJ, et al. The risk of nodal metastases in breast cancer patients with clinically negative lymph nodes: A population-based analysis. Breast Cancer Res Treat 2000;62:63-9.*