



Triple Negatif Meme Kanseri Hastalarda Aksiller Lenf Nodu Tutulumu Farklılık Gösterir mi?

Is Axillary Lymph Node Metastases Different in Triple Negative Breast Cancer Patients?

Suat KUTUN¹, Haluk ULUCANLAR¹, Aybala AĞAÇ¹, Oğuz TARCAN¹, Abdullah ÇETİN¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup meme kanseri araştırmalarında özellikle son yıllarda immünohistokimyasal markerlar giderek artan bir oranda önem kazanmakta ve çalışmalar özellikle bu yönde yoğunlaşmaktadır. Çalışmamız T2 tümörü bulunan Evre 2 meme kanserli 108 hastada gerçekleştirilmiştir. Hastaların tamamına Stewart transvers insizyonu ile modifiye radikal mastektomi ve Level I-II-III düzeyinde aksiller lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Grup 1: Östrojen Reseptörü (ER) açısından negatif, Progesteron Reseptörü (PR) açısından negatif, Her2 Reseptörü (Her2) açısından negatif hastalar (46 hasta). Grup 2: Östrojen Reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR), Her2 Reseptörü (Her2)'nden herhangi 1 tanesi, herhangi 2 tanesi veya her 3 reseptörün de pozitif olduğu hastalar (62 hasta) olarak kabul edildi ve bu 2 grup dissekte edilen toplam lenf nodu sayısı ve ortalama pozitif lenf nodu sayısı açısından 2 Sample-T-testi ile karşılaştırıldı. Grup 1 ve Grup 2 arasında dissekte edilen toplam lenf nodu sayısı ve ortalama pozitif lenf nodu sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak prognoz değerlendirmesinde efektif bir öngörü vadeden bu antijenin ileri araştırma ve çalışmalarla aydınlatılabileceği ve meme kanseri tanı ve tedavi yaklaşımlarında önemli rol oynayabileceği görüşüdeyiz.

Anahtar Kelimeler: Triple negatif, meme kanseri, prognoz.

SUMMARY

Tumor markers are becoming increasingly important in breast cancer research because of their impact on prognosis, treatment, and survival, and because of their relation to breast cancer subtypes. 108 Stage2 breast cancer patient with T2 tumour included the study. All of the patients underwent modified radical mastectomy with Stewart transvers incision and Level I-II-III axillary dissection. Group 1: Eostrogen Receptor (ER) negative, Progesterone receptor (PR) negative, Her2 Receptor (Her2) negative patients (46 patients). Group 2: Any of Eostrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR) or Her2 Receptor (Her2) positive patients (62 patients). This two groups compared in respect to average number of dissected total lymph nodes and number of average positive lymph nodes. Data showed that there is no significant difference between two groups in respect to average number of dissected total lymph nodes and number of average positive lymph nodes. To our study we think that it is important to clarify this entity with further investigations because of its possible role in diagnosis and management of different treatment modalities.

Key Words: Triple negative, breast cancer, prognosis.

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olması sebebiyle hakkında en çok araştırma ve çalışma yapılan alanlardan biri olup son yıllarda özellikle markerlarla ilgili araştırmalar hız kazanmıştır. Bu kapsamda mevcut çalışmamızla östrojen, progesteron ve Her2 reseptörleri açısından negatif olan hastalarda aksiller lenf nodu durumunun diğer subgruplara oranla özellik arzeden yönlerini incelemeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

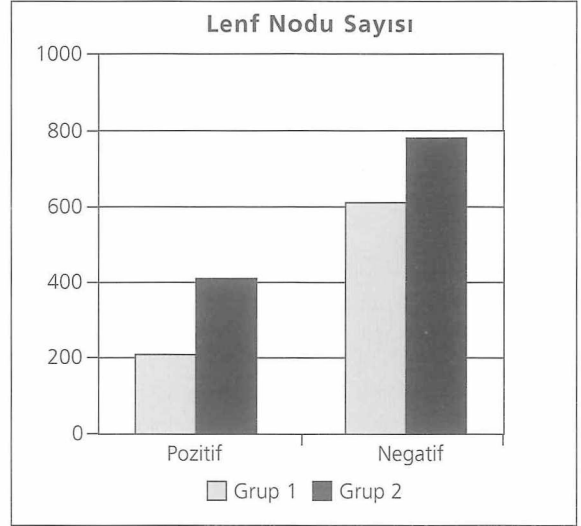
Çalışmamız T2 tümörü bulunan Evre 2 meme kanserli 108 hastada gerçekleştirilmiştir. Tüm hastaların preoperatif histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinoma olarak rapor edilmiş olup hastaların tamamına stewart transvers insizyonu ile modifiye radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Mastektomi esnasında cooper ligamanları spesimene dahil edildi ve aksiler disseksiyon tüm hastalarda Level I-II-III düzeyinde gerçekleştirildi. Aksiller disseksiyon sınırları; üst sınır M. Pectoralis Major'un posterolateral sınır ile aksiler ven, medial sınır klavikpektoral fasia veya Hallstead ligamanı, lateral sınır M. Latissimus Dorsi'nin ön kenarı ve alt sınır anguler venin torakodorsal ven ile birleştiği yer olarak belirlendi. Hastalar postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarına göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1: Östrojen Reseptörü (ER) açısından negatif, Progesteron Reseptörü (PR) açısından negatif, Her2 Reseptörü (Her2) açısından negatif hastalar (46 hasta). Grup 2: Östrojen Reseptörü (ER), Progesteron Reseptörü (PR), Her2 Reseptörü (Her2)'nden herhangi bir tanesi, herhangi 2 tanesi veya her 3 reseptörün de pozitif olduğu hastalar (62 hasta) olarak kabul edildi.

Bu iki grup toplam disseke edilen ortalama lenf nodu sayısı ve invaziv duktal karsinoma tutulumu bulunan ortalama lenf nodu sayısı açısından karşılaştırıldı.

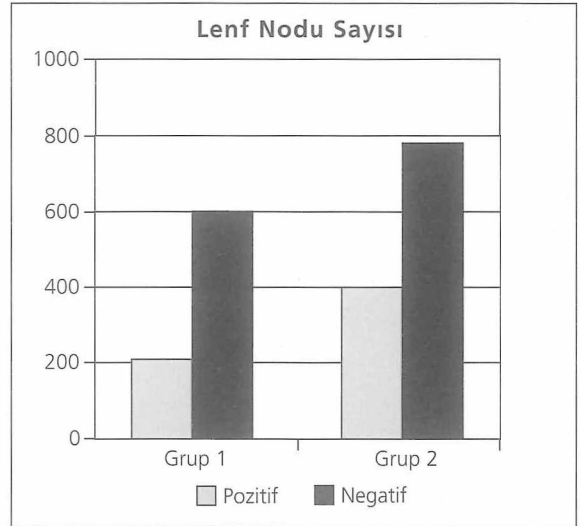
BULGULAR

Grup 1: ER açısından negatif, PR açısından negatif, Her2 Reseptörü (Her2) açısından negatif hastalar (46 hasta) ve Grup 2: ER, PR, Her2 Reseptörü (Her2)'nden herhangi bir tanesi, herhangi 2 tanesi veya her üç reseptörün de pozitif olduğu hastalar (62 hasta) toplam disseke edilen ortalama lenf nodu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.878$) (Şekil 1,2).

Grup 1: Östrojen Reseptörü (ER) açısından negatif, Progesteron Reseptörü (PR) açısından negatif,



Şekil 1. Grup 1 ve Grup 2'de disseke edilen pozitif ve negatif lenf nodu durumu.



Şekil 2. Grup 1 ve Grup 2'de disseke edilen lenf nodu sayıları.

Her2 Reseptörü (Her2) açısından negatif hastalar (46 hasta) ve Grup 2: Östrojen Reseptörü (ER), Progesteron Reseptörü (PR), Her2 Reseptörü (Her2)'nden herhangi bir tanesi, herhangi 2 tanesi veya her üç reseptörün de pozitif olduğu hastalar (62 hasta) ortalama pozitif lenf nodu sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (0.247) (Tablo 1,2).

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup; araştırmalarda özellikle son yıllarda immün-histokimyasal markerlar giderek artan bir oranda

Tablo 1. Her iki grupta toplam disseke edilen ve pozitif raporlanan lenf nodu sayıları.

Pozitif lenf nodu sayısı	Toplam disseke edilen lenf nodu sayısı	Ortalama pozitif lenf nodu sayısı	Pozitif lenf nodu sayısı	Toplam disseke edilen LN sayısı	Ortalama pozitif lenf nodu sayısı
0	9	0.00	0	9	0.00
0	17	0.00	31	31	1.00
10	32	0.31	0	23	0.00
1	27	0.04	3	10	0.30
0	9	0.00	6	28	0.21
0	25	0.00	47	49	0.96
0	17	0.00	7	28	0.25
0	14	0.00	4	25	0.16
8	13	0.62	6	19	0.32
4	40	0.10	4	19	0.21
11	18	0.61	0	16	0.00
11	22	0.50	4	16	0.25
0	26	0.00	5	22	0.23
4	20	0.20	8	18	0.44
4	8	0.50	0	25	0.00
6	13	0.46	2	18	0.11
1	20	0.05	7	17	0.41
4	25	0.16	1	16	0.06
5	33	0.15	9	20	0.45
5	22	0.23	11	26	0.42
8	17	0.47	1	6	0.17
3	17	0.18	13	21	0.62
2	22	0.09	4	22	0.18
3	20	0.15	7	33	0.21
4	16	0.25	4	28	0.14
0	12	0.00	10	22	0.45
3	17	0.18	5	16	0.31
3	17	0.18	7	12	0.58
5	16	0.31	0	33	0.00
9	12	0.75	2	15	0.13
20	22	0.91	0	10	0.00
26	32	0.81	1	18	0.06
11	24	0.46	11	24	0.46
11	32	0.34	2	4	0.50
7	15	0.47	0	13	0.00
5	18	0.28	2	23	0.09
3	33	0.09	6	18	0.33
11	22	0.50	8	17	0.47
2	16	0.13	22	22	1.00
4	35	0.11	9	14	0.64
8	27	0.30	9	26	0.35
13	23	0.57	9	15	0.60
16	32	0.50	16	35	0.46
3	11	0.27	1	21	0.05
5	12	0.42	13	14	0.93
11	32	0.34	2	18	0.11
			3	30	0.10
			6	13	0.46
			6	9	0.67
			26	33	0.79
			6	41	0.15
			25	39	0.64
			2	9	0.22
			11	32	0.34
			17	31	0.55
			0	15	0.00
			7	14	0.50
			8	13	0.62
			9	33	0.27
			1	21	0.05
			17	23	0.74

Tablo 2. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

2-Sample T Testi	Fark Kat sayısı	95%CI	t	p	df	
Disseke edilen ortalama lenf nodu sayısı	- 0.25	- 3.49; 2.99	- 0.15	0.878	102	ns
Ortalama pozitif lenf nodu sayısı	- 0.0578	- 0.1562; 0.040	- 1.16	0.247	102	ns

ns: İstatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki (fark) bulunamamıştır.

önem kazanmakta ve çalışmalar özellikle bu yönde yoğunlaşmaktadır. İmmünohistokimyasal markerların prognoz, sağkalım ve meme kanseri alt gruplarıyla ilişkisi ve tedavi modilitelerine yön verebilme potansiyeli belirginleştikçe daha da fazla önem arzeder duruma gelmiştir. Bu bağlamda çalışmalar yol aldıkça "triple negatif" adı altında Östrojen Reseptörü (ER), Progesteron Reseptörü (PR) ve Her2 Reseptörü (Her2) açısından negatif özel bir immünohistokimyasal grup oluşmuştur (1). Bu grubun belirgin özelliklerinden biri hastaların sıklıkla 40 yaşın altındaki kadınlardan oluşması olup diğer immünohistokimyasal alt gruplara kıyasla daha kötü prognoza sahiptirler (1-3). Prognostik olarak önem arzeden bu durumun olası nedenlerinden biri arasında triple negatif olarak adlandırılan grup tümörlerin diğer gruplara oranla daha az differansiye olması ve daha çok bazal alt grubu şeklinde görülme sıklığının yüksek olması sayılabilir (4). Bu hastalar özellikle uzak metastaz açısından takip edildiğinde tanı sonrası ilk 5 yılda uzak metastaz oluşma sıklığındaki artış oldukça anlamlıdır ve bununla birlikte triple negatif grupta uzak metastaz oluşma zamanı tanı sonrası 3. yılda pik yaparken diğer gruplarda takip boyunca risk sabit kalmıştır (5). Yine başka bir çalışmada triple negatif subgrup uzak metastaz riski artışında bağımsız bir parametre olarak nitelenmiş ve diğer subgruplarla karşılaştırıldığında uzak metastaz oluşumu açısından anlamlı fark göstermiştir. Öte yandan lokal rekürrens açısından diğer subgruplarla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Yinede triple negatif subgrup kötü prognoz belirleyicisi olarak göz önünde tutulmuştur (6).

Tüm meme kanserlerinde olduğu gibi triple negatif meme kanseri sub grubunda da aksiler lenf nodu durumu hem prognoz tahmini yapmada ve hem de tedavi modalitelerini yönetmede hala birincil önem taşıyan parametrelerden biri olmayı sürdürmektedir (2,7). Birçok çalışmada da yine bu grupta immünohistokimyasal parametreler yanında risk değerlendirmesinde primer parametrelerin öncelikle tümör büyüklü-

ğü ve aksiler lenf nodu durumu olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur (2). Özellikle aksiller lenf nodu metastazının zaman bağımlı bir süreç mi yoksa tümörün agresiflik derecesiyle mi daha yakından ilintili olduğu belirsizliğini korumaktadır. Aynı evre tümörlerde aksiler lenf nodu metastazı yoğunluğunu tümörün agresiflik derecesiyle bağdaştıran görüşler de mevcuttur (8).

Son yıllarda meme kanseri tedavisinde konservatif yaklaşımların ağırlık kazanmasıyla sentinel lenf nodu değerlendirmesi kapsamında aksiller lenf nodu disseksiyon genişliği de sıklıkla tartışılan bir antite haline gelmiştir. Geniş aksiller lenf nodu disseksiyonunun özellikle erken evre kanserlerde lokal rekürrensi engelleme konusunda sentinel lenf nodu örneklemesine kıyasla anlamlı fark meydana getirmediğini belirten çalışmalara rağmen; öncelikle ve bilhassa adjuvan kemoterapi planlanmasında aksilla değerlendirmesinin önemi açıktır ve bu açıdan hala primer parametrelerden biri olmayı sürdürmektedir. Adjuvan kemoterapi planlaması açısından ele alınacak olursa sistemik adjuvan kemoterapinin temel olarak aksiller lenf nodu durumu baz alınarak değerlendirildiği bilinmektedir. Yine survey belirlemede de aksiller lenf nodu durumunun en faydalı prediktör olduğu bilinmektedir (9,10). Diğer bir açıdan ele alındığında yapılan araştırmalar göstermiştir ki hasta; hastalığı, uygulanacak prosedürler ve muhtemel tedavi modaliteleri açısından yeterince aydınlatıldığında çoğu kadın; kol hareketlerinde kısıtlılık, ağrı, lenfödem gibi olası morbiditeleri göz önüne alarak değerlendirip kabul ederek geniş aksiller disseksiyon talep etmektedirler.

Tüm bu bilgiler ışığında mevcut çalışmamızla bizler son yıllarda önemini giderek artıran bir antite olan "triple negatif subgrup" olgusunu aksiller disseksiyon penceresinden ele almayı amaçladık. T2 tümöre sahip Evre 2 hasta grubunda geniş aksiller disseksiyon yapılarak triple negatif subgrupta aksiller lenf nodu tutulum oranları diğer subgruplardan oluşmuş grupla karşılaştırıldı. Sonuçta özellikle uzak metastaz riskini artırarak prognoza olumsuz yönde etki eden

bu immünohistokimyasal antitenin aksiller hastalık açısından farklılık arzemediği sonucuna ulaşıldı. Sonuç olarak prognoz değerlendirmesinde efektif bir öngörü vadeden bu antitenin ileri araştırma ve çalışmalarla aydınlatılabileceği ve meme kanseri tanı ve tedavi yaklaşımlarında önemli rol oynayabileceği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109:1721-8.
2. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109:25-32.
3. Lerma E, Peiro G, Ramon T, et al. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas). *Mod Pathol*. 2007 Sep 21
4. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: Therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8:235-44.
5. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429-34.
6. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 20;24(36):5652-7. Epub 2006 Nov 20 Comment in: *J Clin Oncol*. 2007 Apr 1;25(10):1294-5; author reply 1295-6.
7. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2334-40.
8. Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, Choti MA, Lange JR, Dooley WC, Zeiger MA. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:140-9.
9. Marschall J, Nechala P, Colquhoun P, Chibbar R. Reassessing the role of axillary lymph-node dissection in patients with early-stage breast cancer. *Can J Surg* 2003;46:285-9.
10. Dees EC, Shulman LN, Souba WW, Smith BL. Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? An algorithm for assessment of impact of axillary dissection. *Ann Surg*. 1997 Sep;226(3):279-86; discussion 286-7.