



Özgün Araştırma / Original Article

Axiller lenf nodu pozitif meme kanserinde non-sentinel lenf nodu pozitifliğine etki eden faktörler ve nomogramların etkinliğinin karşılaştırılması

Bülent Koca¹, Bekir Kuru²

1 Bafra Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Servisi, Samsun, Türkiye ORCID: 0000-0001-7614-122X

2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Samsun, Türkiye ORCID: 0000-0001-7774-6431

Geliş: 17.05.2018, Revizyon: 12.06.2018, Kabul Tarihi: 23.07.2018

Öz

Amaç: Amacımız aksiller lenf nodu pozitif meme kanserinde nonsentinel lenf nodu (NSLN) pozitifliğine etki eden faktörleri araştırmak ve hasta grubumuzda Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) ve Stanford nomogramlarının etkinliğini karşılaştırmaktır.

Yöntemler: 01.01.2008 - 31.08.2011 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) sonucunda sentinel lenf nodunda metastaz saptanan invaziv meme kanseri olan 112 hasta çalışmaya alındı. Karşılaştırılacak değişkenler SPSS 15.0 versiyonu programından yararlanılarak kaydedildi. Lojistik regresyon analizi ile NSLN pozitifliğine etki eden risk faktörleri araştırıldı. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Her iki nomogram için "Receiver Operating Characteristics (ROC)" eğrileri oluşturuldu ve eğriler altındaki alanlar(AUC) hesaplandı. AUC değeri 0.70 ve üzerinde hesaplanan yöntem etkin olarak kabul edildi.

Bulgular: Tek değişkenli analizde tümör boyutu, multifokalite, lenfovasküler invazyon varlığı, SLN'daki metastazın makrometastaz oluşu, SLN'da kapsül dışı invazyon varlığı ve metastatik SLN sayısının toplam SLN sayısına oranı anlamlı bulundu. Çok değişkenli analizde lenfovasküler invazyon, SLN'da kapsül dışı invazyon ve metastatik SLN sayısının toplam SLN sayısına oranı NSLN metastazı ile ilgili bağımsız prediktif faktörler olarak saptandı. MSKCC ve Stanford nomogramlarının ikisinin de hasta grubumuzda etkin olmakla birlikte MSKCC nomogramının daha etkin olduğu sonucuna vardık.

Sonuç: Nomogramlar aksillada NSLN'unda metastataz olasılığı hakkında yol gösterici yöntemlerdir. Ancak henüz aksiller lenf nodu diseksiyonunun (ALND) yerini alacak kapasitede değildirler. NSLN pozitifliğine etki eden yeni prediktif faktörlerin ortaya konulması ile etkinlikleri artırılabilir. Her klinik kendisine en uygun nomogramı belirlemeli ve kullanmalı veya kendi nomogramını oluşturmalıdır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, Non-sentinel lenf nodu pozitifliği, Nomogram.

DOI: 10.5798/dicletip.497892

Yazışma Adresi / Correspondence: Bülent Koca, Bafra Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Servisi, Samsun, Türkiye e-mail: dr.bulentkoca@mynet.com

Comparison of factors affecting non-sentinel lymph node positivity and nomogram efficacy in axillary lymph node positive breast cancer

Abstract

Objective: Our aim is to investigate the factors that affect non-sentinel lymph node positivity in patients with axillary lymph node positive breast cancer and to evaluate the effectiveness of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) and Stanford nomograms in our patients group.

Methods: One hundred and twelve invasive breast cancer patients with metastatic sentinel lymph node biopsy (SLNB) who underwent surgery, between January 2008 and August 2011, in Department of General Surgery at Ondokuz Mayıs University School of Medicine were included in the study. Variables that will be compared with were recorded by using SPSS 15.0 version. Risk factors which effect the non sentinel lymph node positivity were analysed by logistic regression analysis. $P < 0.05$ was considered as significant. Receiver operating characteristics (ROC) curves for nomograms were created and area under curves (AUC) were computed. AUC values equal to or greater than 0.70 have been accepted as good discrimination for prediction of non-sentinel lymph node metastasis.

Results: In univariate analysis, tumor size, presence of multifocality, lenfovaskular invasion, metastatic sentinel lymph node with macrometastasis and extracapsular invasion, the ratio of number of metastatic sentinel lymph node to total number of sentinel lymph node were found to be significant. In multivariate analysis, presence of lenfovaskular invasion, extracapsul invasion and the ratio of number of metastatic sentinel lymph node to total number of sentinel lymph node were found to be independent factors for metastatic non-sentinel lymph node. For our patients group we concluded that the both of MSKCC and Stanford nomograms were effective.

Conclusion: Nomograms are methods to predict the possibility of non sentinel lymphnode metastasis. But they have yet not the ability to replace axillary lymph node dissection. Their effectiveness can be increased by new predictive factors for non-sentinel lymph node positivity. Each clinic should determine and use most suitable nomogram or should create own nomogram.

Keyword: Breast cancer, non-sentinel lymph node positivity, nomogram.

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malign tümördür ve kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturur. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin % 18'i meme kanseri nedeniyle oluşmaktadır¹⁻². Avrupa'da yılda 180 bin, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 184 bin yeni olgu saptanmaktadır³.

Cerrahi, meme kanseri tedavisinde ilk ve en etkili seçenektir. Meme kanserinde cerrahi memeye ve aksillaya uygulanan girişimlerin bütünüdür. Modern meme cerrahisi tarihçesi incelendiğinde; eskiden yeniye doğru cerrahi işlemlerin daha az morbidite, daha çok hasta konforu lehine evrildiği görülmektedir. Radikal mastektomi ile başlayan modern meme cerrahisi modifiye radikal mastektomi aşamasından geçerek meme koruyucu

cerrahinin güvenilirliğini kanıtlaması ile sağlam bir zemine oturmuştur.

Aksilla açısından da durum çok farklı değildir. Meme kanserinde aksillada metastatik lenf nodu varlığı ve sayısı en önemli prognostik faktörlerdir⁴⁻⁵⁻⁶. Aksillanın durumu sağkalım ve hastalısız sağkalım ile de yakın ilişkilidir. Aksillanın durumunun bilinmesi evreleme ve adjuvan tedavinin planlanması açısından çok önemlidir. Aksiller metastazı olmayan hastalarda beş yıllık sağkalım %94, 1-3 lenf nodu tutulumunda %85, 4 ve daha fazla lenf nodu tutulumunda %58 olarak bildirilmişken aynı seride hastalısız sağkalım oranları sırasıyla %83, %73 ve %38 olarak bildirilmiştir⁷. Aksiller değerlendirme amacıyla uzun süre aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) kullanılmıştır. ALND'un avantajları hastalığın evrelendirilmesi, daha doğru bir

prognoz tahmininin yapılabilmesi, aksillada lokal kontrolün sağlanması, sağkalıma olası katkısı ve adjuvan sistemik tedaviye karar vermede yardımcı olmasıdır. Bununla birlikte aksiller diseksiyon kol ödemi, seroma, aksilladan geçen damar ve sinirlerin yaralanması, kol hareketlerinde kısıtlılık, ağrı, uyuşukluk, karıncalanma gibi birtakım komplikasyonları beraberinde getirebilmektedir⁸⁻⁹. ALND lokal nüksleri azaltmakla birlikte genel sağkalım üzerine olumlu etkisi tartışmalıdır¹⁰. ALND'nun neden olduğu morbidite nedeniyle aksillayı değerlendirmekte alternatif yöntem arayışları devam etmiştir. Önceleri düzey 1-2-3 şeklinde yapılan ALND morbiditeyi azaltmak amacıyla düzey 1-2 ile sınırlandırılmıştır. 1991 yılında National Institute of Health Konsensus Konferansı'nda ALND'un level 1-2 düzeyinde yapılması önerilmiştir. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) aksiller değerlendirmede bir devrim yaratmıştır. American Society of Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarında klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda SLNB yapılması, SLNB negatif olanlarda ALND yapılmaması, SLNB pozitif olanlarda ALND yapılması önerilmektedir¹¹. Bu arayış SLNB'nin geliştirilmesini ve klinik olarak aksillasında ele gelen lenf nodu olmayan hastalarda ALND yapılmasının önlenmesini sağlamıştır. Ancak yapılan SLNB'inde metastaz saptanan hastalarda, yapılan ALND'larının %30-70'inde NSLN'unda metastaz saptanmamaktadır. Bu durumda NSLN pozitifliğini invaziv olmayan yöntemlerle belirleyebilmek önem kazanmaktadır. Bu amaçla NSLN pozitifliğine etki eden faktörlerin araştırılması ve belirlenmesi sonucunda NSLN durumunu tahmin etmekte kullanılan nomogramlar geliştirilmiştir. İlk olarak 2003'de Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezi'nde Van Zee ve arkadaşları tarafından NSLN durumunu tahmin etmekte kullanılan nomogram (MSKCC) geliştirilmiş¹², bunu Stanford, Cambridge, Tenon ve Türk nomogramları izlemiştir¹³.

Dünyada farklı ülkelerde farklı klinikler bu nomogramları kendi hasta gruplarında test etmiş ve farklı sonuçlara ulaşmışlardır. Meme kanserine çevresel etkenler, genetik özellikler ve demografik özellikler hastaların genel özelliklerinde farklılaşmalara yol açmaktadır. Nomogramlar kullanılmadan önce her klinik kendi hasta grubunda bu nomogramların etkinliğini sınamalı ve en etkin olanı kullanmalıdır. Amacımız NSLN pozitifliğine etki eden faktörleri araştırmak ve kendi hasta grubumuzda dünyada en sık kullanılan MSKCC ve Stanford nomogramlarının etkinliğini karşılaştırmaktır.

YÖNTEMLER

Ocak 2008 ile Ağustos 2011 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde primer meme kanseri tanısı konulan, klinik olarak aksillası negatif olan ve sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılan 338 hastanın dosyası incelendi. SLNB sonucunda sentinel lenf nodunda metastaz saptanan, neoadjuvan kemoterapi almamış, evre 1-2-3 invaziv meme kanseri olan 112 hasta çalışmaya alındı. SLNB pozitif olanlarda level 1-2 ALND yapıldı. Hastaların 52'sinde izosülfan mavisi enjeksiyon yöntemi kullanılırken, 60'ında tc 99 m sülfür kolloid kullanıldı. Lenf nodundaki ≤ 2 mm'den küçük metastazlar mikrometastaz ve > 2 mm büyük metastazlar makrometastaz olarak kabul edildi. Patolojik tümör boyutu American Joint Committee on Cancer (AJCC) sınıflamasına göre (pT1, PT2, pT3), tümörün histolojik tipi (invaziv duktal, invaziv lobuler), grade¹⁻³, hastanın yaşı (< 50 , ≥ 50), lenfovasküler invazyon, metastatik SLN sayısının toplam SLN sayısına oranı (< 0.5 , ≥ 0.5 - < 1.1), metastazın boyutu (≤ 2 mm, > 2 mm), memede birden çok tümör odağı varlığı, SLN'da kapsül dışına yayılım olması, östrojen, progesteron ve Cerb B2 reseptör durumu NSLN pozitifliğinde etkinliği araştırılacak olası prediktif faktörler olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Karşılaştırılacak değişkenler SPSS 15.0 versiyonu programından yararlanılarak bilgisayara kaydedildi. Kategorik olan veriler sayı, yüzde olarak ifade edilirken ölçümle elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. Lojistik regresyon analizi ile non-sentinel lenf nodu pozitifliğine etki eden bağımsız risk faktörleri araştırıldı. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Hastaların NSLN metastazı olasılıklarının hesaplanması için MSKCC (www.mskcc.org/nomograms) ve Stanford Üniversitesi (www.stat.stanford.edu/NSLNcalculator/) tarafından hazırlanan ve internet üzerinden uygulanan formüller kullanıldı. Her iki nomogram için "Receiver Operating Characteristics (ROC)" eğrileri oluşturuldu ve eğriler altındaki alanlar (AUC) hesaplandı. AUC değeri 0.70 ve üzerinde hesaplanan yöntem etkin olarak kabul edildi.

BULGULAR

SLNB yapılan 338 hastadan biyopsi sonucunda sentinel lenf nodunda metastaz saptanan, neoadjuvan kemoterapi almamış, evre 1-2-3 invaziv meme kanseri olan 112 hasta çalışmaya alındı. (Hastaların genel özellikleri tablo 1'de verilmiştir.) Hastaların ortanca yaşı 49 (Yaş aralığı: 27-76) olarak hesaplandı. SLN'da metastaz görülme oranı % 33 olarak bulundu. SLN'da metastaz saptanan 112 hastadan 55'inde (%49) NSLN'da metastaz olduğu saptandı.

Tablo 1: Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri

Hastaların özellikleri	sayı (%)	NSLN pozitifliği sayısı (%)	TDA P	ÇDA P
Yaş				
≤50	63 (56)	32 (51)	AD	-----
>50	49 (44)	23 (47)		
Patolojik tümör boyutu				
<2 cm	43 (38)	12 (28)	0,01	AD
≥2-5 cm	56 (50)	30 (54)		
>5	13 (12)	13 (100)		
Histolojik tip				
İnvaziv duktal	102 (91)	50 (45)	AD	-----
İnvaziv lobuler	10 (9)	5 (50)		
Nükleer grade				
1	10 (9)	3 (30)	AD	-----
2	71 (63)	34 (48)		
3	31 (28)	18 (58)		
Lenfovasküler invazyon				
Yok	47 (42)	9 (19)	<0.001	0.007
Var	65 (58)	46 (71)		
Yaygın intraduktal karsinom odağı				
Yok	68 (61)	31 (46)	AD	-----
Var	44 (39)	24 (54)		
Metastatik SLN'da kapsül dışına invazyon				
Yok	79 (71)	28 (35)	<0,001	0.035
Var	33 (29)	27 (82)		
Multifokalite				
Yok	97 (87)	43 (44)	0,015	AD
Var	15 (13)	12 (80)		
Östrojen reseptörü				
Negatif	14 (13)	8 (57)	AD	-----
Pozitif	98 (87)	47 (48)		
C erb B2 reseptörü				
Negatif	82 (73)	37 (45)	AD	-----
Pozitif	30 (27)	18 (60)		
(+) SLN'nun toplam SLN sayısına oranı				
<0.5	20 (18)	2 (10)	<0,001	0.007
≥ 0.5-<1	41 (37)	17 (41)		
1	51 (46)	36 (71)		
Mikro-makrometastaz				
Mikrometastaz (≤2mm)	18 (16)	1 (5.5)	<0,001	AD
Makrometastaz (>2mm)	94 (84)	54 (57)		

(AD: Anlamlı değil, TDA: Tek değişkenli analiz, ÇDA: Çok değişkenli analiz, NSLN: Non sentinel lenf nodu)

Yapılan tek değişkenli analizde NSLN pozitifliği açısından yaş ($p=0.83$), tümörün histolojik tipi ($p=0.57$), nükleer grade ($p=0.28$), östrojen reseptörü ($p=0.52$), progesteron reseptörü ($p=0.35$), C erb B2 ($p=0.16$) ve tümörün memede yerleştiği kadranın ($p=0.54$) anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 2).

Tablo 2: Tek değişkenli analiz sonuçları

Araştırılan değişken	P değeri
Boyut	0.010
Yaş	0.83
Tümörün histolojik tipi	0.57
Grade	0.28
LVI	<0.001
Mikro-makrometastaz	<0.001
Östrojen reseptörü	0.52
Progesteron reseptörü	0.35
C erb B2	0.16
Yaygın intraduktal komponent	0.35
SLN'unda kapsül invazyonu	<0.001
Çok odak	0.015
(+) SLN'nun toplam SLN sayısına oranı	<0.001

Yapılan tek değişkenli analizde tümör boyutu ($p=0.01$), lenfovasküler invazyon ($p<0.001$), SLN'daki metastazın mikro-makro oluşu ($p<0.001$), SLN'da kapsül dışı invazyon olması ($p<0.001$), metastatik SLN'nun toplam SLN sayısına oranı ($p<0.001$) ve tümörün çok odaklı olmasının ($p=0.015$) NSLN pozitifliği açısından anlamlı olduğu görüldü (Tablo 2).

Tek değişkende anlamlı olduğu belirlenen faktörler kullanılarak yapılan çok değişkenli lojistik regresyon testi sonucunda LVI varlığı (OR=5,89, Güven aralığı (GA): 1,79-19,30, $p=0.003$), SLN'da kapsül dışı invazyon varlığı (OR=3,95, GA:1,09-14,27, $p=0.035$) ve metastatik SLN sayısının toplam SLN sayısına oranının 1 olması (OR=12,67, GA:1,97-81,37, $p=0.007$) NSLN pozitifliğine etkili bağımsız prediktif faktörler olduğu görüldü (Tablo 3).

Tablo 3: NSLN pozitifliğine etki eden prediktif faktörler.

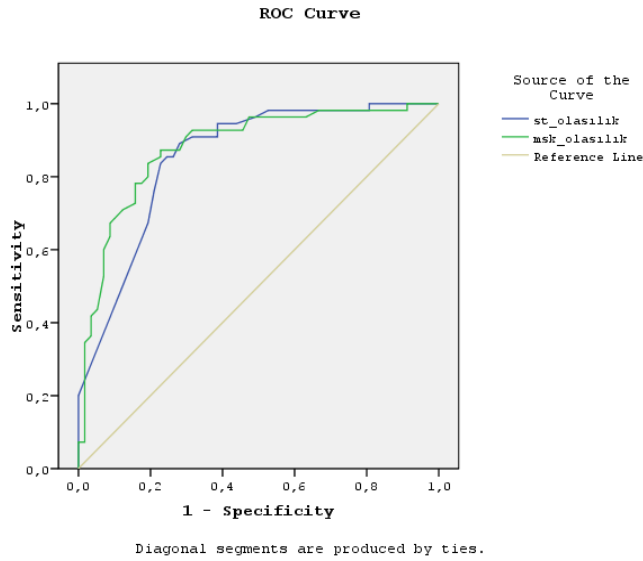
LOJİSTİK REGRESYON TESTİ	OR	%95,0 GA	P
LVI			
Yok	1	1,7-19,3	0,003
Var	5,8		
EKİN			
Yok	1	1,09-14,2	0,035
Var	3,9		
POZORAN			
<0.5	1	0,8-34,5	0,083
≥ 0.5 -<1	5.2	1,9-81,3	
1	12,6		

(GA: güven aralığı, LVI: Lenfovasküler invazyon, EKİN: Kapsül dışı invazyon, POZORAN: Metastatik SLN'nun toplam SLN'a oranı.)

Bağımsız prediktif faktörlerden LVI'nun pozitif olduğu 65 hastanın 46'sında (%71), kapsül dışı invazyon olan 33 hastanın 27'sinde (%82) ve (+) SLN'nun toplam SLN sayısına oranı 1 olan 51 hastanın 36'sında (%71) NSLN'da metastaz olduğu görüldü. Bağımsız prediktif faktörlerin üçünün de pozitif olduğu (LVI (+), ekin (+), (+) SLN'nun toplam SLN sayısına oranı: 1) 18 hastanın 17'sinde (% 94) NSLN'da metastaz olduğu saptanırken, bu faktörlerin üçünün de negatif olduğu (LVI (-), ekin (-), pozoran <1) 22 hastanın hiç birinde NSLN'da metastaz olmadığı görüldü.

MSKCC ve Stanford Nomogramlarının hasta serimizde NSLN pozitifliğini tahmin etmekteki etkinliğini ölçmek amacıyla, NSLN metastazı olasılıklarının hesaplanması için MSKCC (www.mskcc.org/nomograms) ve Stanford Üniversitesi (www.stat.stanford.edu/NSLNcalculator) tarafından hazırlanan ve internet üzerinden uygulanan formüller kullanıldı. ROC curve testi yapıldı (Figür 1) ve eğri altı alan değeri hesaplandı (Tablo 4). Eğri altı değeri MSKCC nomogramı için 0.88 ve Stanford nomogramı için 0.85 olarak hesaplandı. MSKCC nomogramının sensitivitesi %80, spesifitesi %80,7 olarak bulundu. Stanford nomogramının sensitivitesi %83,6 ve spesifitesi %77,2 olarak bulundu. MSKCC nomogramının yalancı pozitifliği %19,3 iken, yalancı negatifliği %20 idi. Stanford nomogamının yalancı pozitifliği %22,8 iken yalancı negatifliği %16,4 idi. Bu

değerler sonucunda her iki nomogramın da hasta grubumuzda kullanılabileceği görüldü.



Figür 1. ROC curve grafiği

Tablo 4: Nomogramların eğri altı değerleri tablosu.

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error(a)		Asymptotic 95% Confidence Interval	
		Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound
STANFORD	,854	,036	,000	,784	,924
MSKCC	,881	,033	,000	,816	,945

TARTIŞMA

SLNB uygulamasının yapılan ALND sayısını %75 oranında azalttığı ve SLNB'nin aksiller evrelemeyi en az ALND kadar doğru ve güvenilir yaptığı bildirilmiştir^{14,15}. SLN negatif olan ve tamamlayıcı ALND yapılanlar ile yapılmayanlar arasında aksiller yineleme ve sağkalım açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir¹⁶. SLN pozitif olan hastaların %50'sinde NSLN pozitifliği saptanmaktadır¹⁷. SLN pozitif olanlarda ALND yapılması son yıllara dek genel kabul görmüş bir kuraldır. SLN pozitif olan hastalarda ALND yapılmasının metastatik NSLN'larının çıkarılmasını

sağlayarak aksiller yineleme olasılığını düşürdüğü ve hastalısız sağkalımı da uzatacağı düşünülerek ALND yapılmaktadır¹⁸. Çünkü klinik olarak aksiller lenf nodu pozitif olan ve ALND yapılan hastalarda aksiller yineleme anlamlı olarak daha düşük ve hastalısız sağkalım daha uzundur^{19,20}. 42000 hasta ile yapılan EBCTCG çalışmasında yerel-bölgesel yinelemenin 5 yılda %10'dan az olduğu hastalarda, yinelemenin %10'dan fazla olduğu hastalara göre 15 yıllık sağkalımın %5 daha fazla olduğu bildirilmiştir²¹. Bu bilgiler ışığında yerel bölgesel yinelemeyi azaltacak şekilde SLN pozitif olan hastalarda ALND yapılması doğru görünmektedir. Öte yandan SLN pozitif olanlarda yapılan ALND sonucunda hastaların %50'sinde NSLN negatif olmaktadır¹⁷. Bizim çalışmamızda da bu oran %51'dir. Yani SLN pozitif çıkan her iki hastadan birinde evreleme, prognoz ve adjuvan tedaviye karar verme hakkında ek bir yarar sağlamadığı halde ALND yapılmakta ve hastalar ALND'nun neden olduğu morbiditenin etkisi altında kalmaktadırlar²². SLNB yapılanlarda ALND yapılanlara göre kol ve omuz hareketlerinde morbiditenin anlamlı olarak daha az olduğu bilinmektedir²³. Temel sorun tamamlayıcı ALND'nun hangi hastaya yapıp, hangi hastaya yapılmayacağına karar verebilmektir. Bu soruna çözüm bulabilmek amacıyla SLN pozitif olanlarda NSLN pozitifliğine etki eden faktörler araştırılmış ve son aşamada saptanan faktörler kullanılarak NSLN pozitiflik olasılığını hesaplayan nomogramlar geliştirilmiştir^{12,13}.

Bizim çalışmamızda LVİ, kapsül dışı invazyon ve metastatik SLN sayısının toplam SLN sayısına oranının 1 olması NSLN pozitifliğine etki eden bağımsız prediktif faktörler olarak bulunmuştur. LVİ'un NSLN pozitifliğine etki eden bir faktör olduğu Travagli, Sachdev, Bolster, Schrenk ve Zhang tarafından bildirilmiştir²⁴⁻²⁸. Ayrıca MSKCC, Stanford ve Türk nomogramları LVİ'nu prediktif faktör olarak kullanmaktadır¹³. Kapur, Stitzenberg ve Park tarafından kapsül dışı invazyon varlığının

NSLN pozitifliğini arttırdığı bildirilmiş ve bu hastalara ALND yapılması önerilmiştir²⁹⁻³¹. Metastatik SLN sayısının toplam SLN sayısına oranı Park, Gür ve arkadaşları tarafından NSLN pozitifliğine etki eden faktörler olarak bildirilmiştir^{31,13}. Ayrıca bu faktör Tenon, Cambridge ve Türk nomogramları tarafından kullanılmaktadır¹³.

Çalışmamızda tek değişkenli analizde NSLN pozitifliğine etkili olduğunu saptadığımız ancak çok değişkenli analizde anlamsız çıkan tümör boyutu^{26,32-35}, SLN'daki metastazın boyutu^{17,25,32}, tümörün çok odaklı oluşu^{36,37} birçok çalışmada anlamlı faktörler olarak bulunmuştur. SLN'daki metastazın boyutu bazı çalışmalarda mikrometastaz ve makrometastaz şeklinde ifade edilmiştir^{26,38,39}. Tümörün boyutu MSKCC, Tenon ve Stanford nomogramlarında, SLN'deki metastazın boyutu Cambridge, Tenon ve Türk nomogramlarında kullanılan faktörlerdir¹³. Tümörün çok odaklı oluşu MSKCC nomogramında kullanılan faktörlerden birisidir. Bizim çalışmamızda prediktif faktör olarak saptamadığımız östrojen reseptör durumu, nükleer grade ve metastatik SLN sayısının da NSLN pozitifliğine etkili faktörler olduğunu bildiren çalışmalar da vardır¹². Z011 çalışmasında da MKC yapılan hastalarda tümör boyu 5 cm'den küçük olanlar ve metastatik SLN sayısı 1-2 olanlar çalışmanın bir kolunu oluştururken, kapsül dışı invazyon olanlar, tümör boyutu 5 cm'den büyük olanlar ve 2'den fazla SLN pozitif olanlar NSLN pozitifliği yüksek oranda olduğundan çalışmaya alınmamıştır⁴⁰. Çalışmaya alınan hastaların %72'sinde sadece SLN'da pozitiflik olduğu bildirilmiştir⁴⁰.

Çalışmamız sonucunda saptadığımız NSLN pozitifliğine etki eden faktörlere göre, metastatik SLN sayısının toplam SLN sayısına oranının 1'den küçük olduğu, LVİ olmayan ve SLN'da kapsül dışı invazyon olmayan hastalarda hasta ve yakınları ile görüşülerek NSLN pozitiflik olasılığının çok düşük olduğu anlatılarak ALND yapılmaması önerilebilir.

NSLN pozitifliğine etki eden faktörlerin belirlenmesi, ilk nomogram olan MSKCC nomogramının ortaya çıkmasının temellerini oluşturmuştur¹². Nomogramlar NSLN pozitifliğine etki eden faktörleri kullanarak NSLN'nun pozitif olma olasılığını hesaplamaya yarayan ve hastalarda tamamlayıcı ALND yapıp yapmamakta öngörü sağlayan matematiksel yöntemlerdir. İlk nomogram olan MSKCC nomogramını Stanford, Cambridge, Tenon, Mayo, Türk vb. nomogramlar izlemiştir¹³. Her nomogramın kullandığı faktörler ve kullandıkları olasılık hesaplama yöntemleri farklıdır. Ayrıca nomogramda kullandıkları faktörlerin ortaya konulmasını sağlayan hasta grupları farklı etnik, genetik ve çevresel özellikler taşımaktadır. Bu nedenle tüm nomogramlar her hasta grubunda kullanışlı olmayabilir. Klinikler bir nomogramı kullanmadan önce etkinliğini kendi hasta grubunda sınımalıdır. En ideal olan ise kliniklerin kendi hasta grubunda NSLN pozitifliğini etkileyen faktörleri belirleyerek, bu faktörler ile işleyen kendi nomogramlarını oluşturmalarıdır. Çalışmamızda bu amaçla MSKCC ve Stanford nomogramlarının etkinliğini ölçtük ve kıyasladık. Bizim hasta grubumuzda MSKCC nomogramının eğri altı değeri (AUC, area under curve) 0.88, Stanford nomogramının ise 0.85 olarak bulundu. Her iki nomogramın da hasta grubumuzda kullanılabilir olduğunu saptadık. Ancak MSKCC nomogramının Stanford nomogramına göre daha yüksek eğri altı değerine ve daha düşük sensitiviteye sahip olduğunu saptadık. Nomogramlarla ilgili yapılan pek çok çalışmada farklı eğri altı değerleri bulunmuştur. Lambert, Soni, Degnim, Smidt ve Arlan'ın çalışmalarında⁴¹⁻⁴⁵ MSKCC nomogramı kullanılabilir değerde bulunurken; Kocsis ve Klar'ın çalışmalarında^{46,47} NSLN durumunu tahmin etmekte yetersiz bulunmuştur. MSKCC ve Stanford nomogramlarının karşılaştırıldığı çalışmalardan Gür ve Hessman'ın çalışmalarında^{48,49} MSKCC nomogramı Stanford nomogramına göre daha etkili bulunurken,

Moghaddam ve Hidar'ın çalışmalarında^{50,51} Stanford nomogramının daha etkili olduğu bildirilmiştir.

Nomogramlar meme cerrahisi açısından güncel, geliştirilmeye devam edilen, ancak pratik uygulamada henüz ALND'nun yerini alamamış yöntemlerdir. Güvenilirliklerinin ispatlanması için SLN pozitif olan ve ALND yapılmayan hasta grubunda uzun dönem aksiller yineleme ve sağkalım sonuçlarının görülmesi gerekmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda NSLN metastazına etkili bağımsız prediktif faktörler: Lenfovasküler invazyon varlığı, SLN'da kapsül dışı invazyon varlığı, Metastatik SLN sayısının toplam SLN sayısına oranının 1 olmasıdır.

MSKCC ve Satnford nomogramlarının ikisinin de kliniğimizde kullanılabilecek yeterlilikte olmakla birlikte MSKCC nomogramının daha başarılı olduğunu saptadık.

Sonuç olarak kendi olgu serimizde NSLN metastazı için bağımsız prediktif faktörleri saptadık. SLN'unda metastaz saptadığımızda aksiller diseksiyon kararı vermekte saptadığımız bu faktörlerden yararlanabiliriz. Bu faktörleri kullanarak kendi nomogramımızı da oluşturabiliriz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Baring CC, Squires TS, Tang T. Cancer Statistics 1993. CA Cancer J Clin 1993; 43: 4-26.
2. Silvenberg E, Lubera J, Cancer Statistics 1987, CA Cancer J Clin 1987; 37: 19-24.
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics 2000. CA Cancer Clin 2000; 50: 7-33.
4. Dees EC, Lawrence N, Souba WW, et al. Does Information From Axillary Dissection Change Treatment In Clinically Node-Negative Patients With Breast Cancer. Ann Surg 1999; 226: 279-87.
5. Anderson BO, Austin-Seymour M.M, Gralow JR, et al. A Multidisciplinary Approach to Locoregional Management of the Axilla for Primary Operable Breast Cancer. Cancer Control 1997; 4: 491-9.
6. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, et al. Pathologic Analysis of Sentinel and nonsentinel Lymph Nodes In Breast Carcinoma: A Multicenter Study. Cancer 2000; 88: 1099-107.
7. Barth R.J, Danforth DN, Venzon DJ, et al. Level of Axillary Involvement by Lymph Node Metastases From Breast Cancer is not An Independent Predictor of Survival. Arch Surg 1991;126:574-77.
8. Arthur Z, Krasnow H, Robert SH. Lymphocintigraphy Revisted. Nucl Med Ann 1999; 76: 17-96.
9. Krag DN. Minimal Access Surgery for Staging Regional Lymph Nodes: The Sentinel Node Concept. Curr Probl Surg 1998; 35: 951-18.
10. Brenin DR, Morrow M, Moughan J, et al. Manegement Of Axillary Lymph Node In Breast Cancer: A National patterns of Care Study of 17,151 Patients. Ann Surg 1999; 230: 686-91.
11. Veronesi U, Paganelli G,Viale G. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Eng J Med 2003; 349: 546-53.
12. Van Zee KJ, Manasseh D, Bevilacqua J, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol 2003; 10: 1140-51.
13. Gur AS, Unal B, Ozbek U, et al. 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: 30-5.

14. Kell MR, Burke JP, Barry M, et al. Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 441-7.
15. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010; 251: 595-600.
16. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-20.
17. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, et al. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999; 229: 536-41.
18. 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.
19. Fisher B, Montague E, Redmond C, et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1977; 39: 2827-39.
20. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compare with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927-33.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
22. Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg* 2004; 187: 69-72.
23. Latosinsky S, Dabbs K, Moffat F. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence-Based Reviews in Surgery. 27. Quality-of-life outcomes with sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in patients with operable breast cancer. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *Can J Surg* 2008; 51: 483-5.
24. Travagli JP, Atallah D, Mathieu MC, et al. Sentinel lymphadenectomy without systematic axillary dissection in breast cancer patients: predictors of non-sentinel lymph node metastasis *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 403-6.
25. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, et al. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis inbreast cancer patients. *Am J Surg* 2002; 183: 213-7.
26. Bolster MJ, Peer PGM, Bult P, et al. 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: 181-9.
27. Schrenk P, Konstantiniuk P, Wöfl S. Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer with a micrometastatic sentinel node. *Br J Surg* 2005; 92: 707-13.
28. Zhang T, Wang H, Chen B, et al. Risk factors for non-sentinel lymph node metastases in breastcancer patients with positive sentinel lymph nodes. *Chinese Med J* 2008; 121: 2107-9.
29. Kapur U, Rubinas T, Ghai R, et al. Prediction of nonsentinel lymph node metastasis in sentinel node-positive breast carcinoma. *Ann of Diagn Pathol* 2007; 11: 10-12.
30. Stitzenberg KB, Meyer AA, Stern SL, et al. Extracapsular extension of the sentinel lymph node metasases: a prediction of nonsentinel node tumor burden. *Ann Surg* 2003; 237: 607-12.
31. Park J, Park KM, Park JM, et al. Predicting Factors of Nonsentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients with Sentinel Lymph Node Metastasis. *J Korean Surg Soc* 2010; 79: 20-26.
32. Reynolds C, Mick R, Donohue JH et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 1999; 17: 1720-6.
33. Van Iterson V, Leidenius M. Krogerus L, et al. Predictive factors for the status of non-sentinel nodes in breast cancer patients with tumor positive sentinel nodes. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003; 82: 39-45.
34. Mignotte H, Treilleux I, Faure C, et al. Axillary lymph-node dissection for positive sentinel nodes in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 623-5.
35. Cserni G: Sentinel lymph-node biopsy-based prediction of further breast cancer metastases in the axilla. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 532-8.

36. Fougo JL, Afonso M, Senhorães Senra F. Predictive factors for non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel node: should we consider sentinel node-related factors? *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 165-71.
37. Meretoja TJ, Strien L, Heikkilä PS, et al. A Simple Nomogram to Evaluate the Risk of Nonsentinel Node Metastases in Breast Cancer Patients with Minimal Sentinel Node Involvement. *Ann Surg Oncol* 2011; 27: 112-7.
38. Langer I, Marti WR, Guller U, et al. 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: 152-8.
39. Chagpar A, Middleton LP, Saghin AA, et al. Clinical outcome of patients with lymph node-negative breast carcinoma who have sentinel lymph node micrometastases detected by immunohistochemistry. *Cancer* 2005; 103: 1581-6.
40. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-75.
41. Lambert L, Hunt KK, Hwang RF, et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting additional nodal metastases after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 17-21.
42. Soni NK, Carmalt HL, Gillette DJ, et al. Evaluation of a breast cancer nomogram for prediction of nonsentinel lymph node positivity. *Eur J Sur Oncol* 2005; 9: 958-64.
43. Degnim A, Reynolds C, Newman LA, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005; 190: 543-50.
44. Smidt ML, Kuster M, Strobbe LJA, et al. Can the Memorial Sloan-Hettering Cancer Center nomogram predict the likelihood of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients in the Netherlands? *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 1066-72.
45. Arlan S, De Rycke Y, Fourchette V, et al. 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: 2195-201.
46. Kocsis L, Svebis M, Cserni G, et al. Use and limitations of a nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after a positive sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Am Surg* 2004; 70: 1019-24.
47. Klar M, Jochmann A, Foeldi M, et al. The MSKCC nomogram for prediction the likelihood of non-sentinel node involvement in a German breast cancer population. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 523-31
48. Gür AS, Ünal B, Johnson R, et al. The predictive probability of different breast cancer Nomograms for non sentinel axillary lymph node metastasis in Positive sentinel lymph node biopsy. *Meme Sağlığı Dergisi* 2008;4:169-73.
49. Hessman CJ, Naik AM, Kearney NM,et al. Comparative validation of online nomograms for predicting nonsentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer. *Arch Surg* 2011; 146: 1035-40.
50. Moghaddam Y, Falzon M, Fulford L, et al. Comparison of three mathematical models for predicting the risk of additional axillary nodal metastases after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1646-52.
51. Hidar S, Harrabi I, Benregaya L,et al. Validation of nomograms to predict the risk of non-sentinels lymph node metastases in North African Tunisian breast cancer patients with sentinel node involvement. *Breast* 2011; 20: 26-30.