

LENF NODU POZİTİF MEME KANSERLERİNDE LENF NODU TUTULUM ORANLARININ PATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

Noyan Can Akdur¹, Işın Pak²

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji, Ankara, Türkiye

²Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji, Ankara, Türkiye

CORRELATION BETWEEN LYMPH NODE RATIO AND PATHOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS IN NODE-POSITIVE BREAST CANCER

ABSTRACT

Purpose: Recently, numerous studies suggest that ratios of involved nodes may have greater prognostic value than absolute numbers of involved nodes in breast cancer. Several authors propose that lymph node ratio (LNR) should be added to the TNM staging system. It seems to be new studies with large databases are needed to clarify the issue.

As far as we know, in literature there isn't a study which is purposing to evaluate the relation between LNR and pathologic prognostic factors. The current study evaluated the relationship between LNR and pathological prognostic factors in node positive breast cancer patients.

Patients and methods: 150 node positive breast cancer patient (pT1-3, pN1-3, M0) who underwent modified radical mastectomy was reviewed according to LNR. LNR (=number of involved lymph nodes/total number of lymph nodes removed x100) was calculated for each case. Then we evaluated the statistical relation between calculated LNRs and pathological prognostic factors.

Results: We established significantly difference between two groups (LNR \leq 25% versus $>$ 25%) according to lymphovascular invasion ($p=0.008$), extracapsular tumour extension ($p<0.001$) and fixation of lymph nodes ($p<0.003$).

Conclusion: Based on our data, lymphovascular invasion, extracapsular tumour extension and fixation of lymph nodes are the factors that have influence on LNR. We believe that relation between LNR and these factors should be considered in studies that purpose to evaluate the prognostic importance of LNR in breast cancer.

Keywords: breast cancer, lymph nodes, prognosis

ÖZET

Amaç: Son yıllarda, meme kanserli hastalarda daha hassas prognostik gruplama yapabilmek için lenf nodu tutulum oranının (LNTO) kullanılabileceği öne-rilmektedir. LNTO'nun klinik gidiş ve sağ kalımla anlamlı ilişkisi bulunduğunu ve metastatik lenf nodu sayısına göre prognozu daha iyi yansıttığını ileri sü-ren birçok klinik çalışma mevcuttur. Ancak, konunun tam olarak anlaşılma-sı için daha geniş hasta serileriyle yapılacak sağ kalım çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde LNTO'nun patolojik prognos-tik faktörlerle ilişkisi konusunda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. An-cak LNTO'nun patolojik prognostik faktörlerle ilişkisinin detaylı bir şekilde bi-linmesi, sağ kalım çalışmalarında doğru modellerin kurulmasına önemli kat-kılar sağlayabilir. Biz bu fikirden yola çıkarak lenf nodu pozitif meme kanser-leri olgularda LNTO'nun patolojik prognostik faktörlerle ilişkisini araştırdık.

Hastalar ve Yöntem: Modifiye radikal mastektomi uygulanmış, aksiller metas-tazı bulunan (pT1-3, pN1-3, M0) 150 meme kanseri olgusunu LNTO açısından değerlendirdik. Her olguda LNTO (=metastatik lenf nodu sayısı/ toplam lenf nodu sayısı x100) hesapladık. Hesaplanan LNTO'ların hangi patolojik prognos-tik faktörlerden etkilenmiş olabileceğini istatistiksel olarak değerlendirdik.

Bulgular: LNTO \leq 25 ve $>$ 25 olan iki grup arasında lenfovasküler invaz-yon ($p=0,008$), ekstrakapsüler tümör yayılımı ($p<0,001$) ve konglomerasyon ($p<0,003$) yönünden anlamlı fark bulunduğunu; yaşı, tümör çapı, multifokalite/multisentrisite, yerleşim yeri, histolojik tip, histolojik grade, tümör nekrozu varlığı, toplam lenf nodu sayısı, ER boyanması, PR boyanması ve CerbB2 boyanması yönün-den ise anlamlı fark bulunmadığını gördük.

Sonuç: Bulgularımıza göre LNTO üzerinde lenfovasküler invazyon, ekstrakapsüler tümör yayılımı ve konglomerasyon etkili olmaktadır. Bu faktörlerden birinin varlığı du-rumunda LNTO'nun artma eğiliminde olduğunu, dolayısıyla sağ kalım çalışmalarında bu ilişkinin göz önünde bulundurulmasının katkı sağlayacağını düşünüyöruz.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, lenf nodları, prognoz

Giriş

Bilindiği üzere, meme kanserli hastalarda, lenf nodu negatif gruba, lenf nodu pozitif gruba göre daha iyi bir prognostik gidiş görülmektedir. Lenf nodu pozitif grupta ise metastatik lenf nodu sayısı önemli bir prognostik parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaygın anlayışa göre, lenf nodu pozitif hastalar, lenf nodu sayısı temel alınarak üç farklı prognostik gruba ayrılmaktadır (lenf nodu sayısı: ≤ 3 , 4-9, ≥ 10) (1). Fakat bu grupların kendi içinde yeterince homojen olup olmadığı tartışılan bir konudur. Bazı yazarlarca, tutulan her bir lenf nodunun relatif ölüm riskini artırdığı ve metastatik lenf nodu sayısı için kesin bir eşik değeri belirtmenin doğru olmayacağı ileri sürülmektedir (2, 3). Bu yaklaşıma göre, örneğin pN2 grubunda 4 pozitif lenf nodu olan bir hasta ile 9 pozitif lenf nodu olan bir hasta arasında daha hassas bir ayırım yapabilmek gerekir. Ancak pozitif lenf nodu sayısı eşik değerlerine göre yapılan geleneksel gruplamada bu ince ayrımlar göz ardı edilmektedir.

Tartışmanın bir diğer yönü ise pozitif lenf nodu sayısının diseksiyon genişliğinden etkilenebilir bir parametre olmasıdır. Bir çok çalışmada çıkartılan toplam lenf nodu sayısının prognoz üzerinde etkili olduğu vurgulanmaktadır (4-12). Bu çalışmalarda, çıkartılan lenf nodu sayısı azaldıkça sağ kalım oranlarının da azaldığı savunulmakta ve bu durum yetersiz evrelemeyle ilişkilendirilmektedir. Schaaupveld ve ark (9), çıkartılan toplam lenf nodu sayısının metastatik lenf nodu sayısını etkilediğini, toplam sayının artışına paralel olarak pozitif lenf nodu sayısının da arttığını ileri sürmektedir.

Son yıllarda artan sayıda makalede, pozitif lenf nodlarının çıkartılan toplam lenf nodlarına oranını ifade eden **lenf nodu tutulum oranı (LNTO)**, hem daha hassas prognostik gruplama yapma imkanı sunması, hem de diseksiyon genişliğinden daha az etkilenmesi nedeniyle alternatif bir prognostik faktör olarak önerilmektedir. Vinh-Hung ve ark (2), LNTO'da gözlenen her %1'lik artışın, relatif ölüm riskini %1,2 oranında artırdığını iddia etmektedir. Konu üzerine yapılmış birçok klinik çalışmada bu fikri destekleyen sonuçlar elde edilmiş olup; LNTO'nun klinik gidiş ve sağ kalımla anlamlı ilişkisi bulunduğu ve pozitif lenf nodu sayısına kıyasla prognozu daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir (13-28). Bazı yazarlarca, bu yeni prognostik faktörün pN'yi pekiştirici bir unsur olarak TNM evreleme sistemine dahil edilmesi önerilmektedir (14, 22, 24). Ancak konunun tam olarak yerine oturtulması için daha geniş hasta serileriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla bir araya gelmiş bir uluslararası çalışma grubu da (*International Nodal Ratio Working Group*) bulunmaktadır (19). Bununla birlikte bildiğimiz kadarıyla, literatürde **LNTO'nun patolojik prognostik faktörlerle ilişkisi** konusunda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. LNTO'nun patolojik faktörlerle ilişkisinin detaylı bir şekilde bilinmesi sağ kalım çalışmalarında doğru modellerin kurulmasında önemli katkılar sağlayabilir. Biz bu fikirden yola çıkarak, lenf nodu pozitif invaziv meme kanserli olgularda LNTO'nun patolojik prognostik faktörlerle ilişkisini araştırdık.

Hastalar ve yöntem

Hastaların özellikleri

Çalışmamız bir vaka kontrol araştırması olup, çalışma örnekleminin oluşturulması için Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü Arşivi'nde bir yılda değerlendirilen tüm modifiye radikal mastektomi olguları tarandı. Bu olgular arasından en az on lenf nodu çıkartılmış olan, aksiler lenf nodu metastazı bulunan, herhangi bir neoadjuvan tedavi almamış olan ve tümör çapı konusunda şüphe bulunmayan bütün olgular (150 olgu) çalışmaya dahil edildi. Bu 150 meme kanseri olgusu (pT1-3, pN1-3, M0) H&E lamaları, İHK lamaları ve patoloji raporlarıyla yeniden değerlendirildi.

Histomorfolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme

%10'luk formalinde fikse, parafin bloklanmış doku örneklerinden 5 mikron kalınlığında kesitler hazırlanarak HE ve İHK (ER, PR, CerbB2) boyama yapılmıştır. İmmünohistokimya için standart streptavidin-biotin kompleks yöntemi kullanılmıştır. Antijen açığa çıkartma işlemi (pretreatment) sitrat tampon (pH 6.0) ile yüksek basınçta kaynatılarak yapılmıştır.

Değişkenler

150 olgu, bir dizi prognostik faktör açısından yeniden incelenmiştir. Olgulara ait prognostik parametreler Tablo 1'de gösterilmiştir. Tümör çapı, mikroskopik inceleme ile tespit edilen en büyük invaziv tümör çapı olarak ele alınmıştır. Olgular tümör yerleşimine göre dış bölgede yerleşim gösterenler, iç bölgede yerleşim gösterenler ve diğerleri olarak üç gruba ayrılmıştır. Birden fazla tümör odağı içeren olgularda iki odak arası 5 cm'den az ise tümör multifokal kabul edilmiştir. İki tümör odağı arasındaki uzaklık ≥ 5 cm ise tümör multisentrik olarak değerlendirilmiştir. Histomorfolojik değerlendirme için Olympus BX51 mikroskop (*x400 görüntü alanı çapı 0.55 mm*) kullanılmıştır. Histolojik grade ve bileşenlerinin skorlanması modifiye Bloom-Richardson sistemine göre yapılmıştır (29, 30). Bir başka lenf noduna fikse metastatik lenf nodu konglomere kabul edilmiştir. ER için %10'un üzerinde, PR için %5'in üzerinde tümöral hücrede nükleer boyanma pozitif kabul edilmiştir. CerbB2 için dörtlü skor sistemi kullanılmıştır: Skor 0 (boyanma yok); Skor 1 (tam membranöz olmayan veya %10'dan az hücrede zayıf membranöz boyanma); Skor 2 (hücrelerin %30'undan azında orta/kuvvetli membranöz boyanma); Skor 3 (hücrelerin en az %30'unda tüm sitoplazmik membranı çevreleyen kuvvetli uniform boyanma).

Lenf nodu tutulum oranı

Her olguda LNTO (metastatik lenf nodu sayısının, aksiller diseksiyonda çıkartılan toplam lenf nodu sayısına oranı) hesaplanmıştır. Hesap ve okuma kolaylığı sağlaması açısından oranlar yüzde (%) olarak ifade edilmiştir (LNTO = Metastatik lenf nodu sayısı / çıkartılan toplam lenf nodu sayısı x100). Çalışmaya dahil edilen tüm prognostik faktörlerin, LNTO'ların artış veya azalışı üzerine etkisinin olup olmadığı test edilmiştir. Bu amaçla karşılaştırma yapabilmek için, olgular LNTO'larına göre daha az ve daha çok LNTO'lu olan gruplar altında toplanmıştır. Gruplama, hem bazı klinik çalışmalarda prognozu yansıtmak açısından klinik anlamı olduğu ile ilgili sürülen %25 eşik değerine göre (LNTO \leq %25 ve $>$ %25) (15, 16);

Tablo 1. Olgulara ait prognostik parametreler (olgu sayısı:150).

	sayı	yüzde		sayı	yüzde
Yaş:			Lenfovasküler invazyon:		
<50	81	%54	Var	34	%23
≥50	69	%46	Yok	116	%77
Tümör Çapı:			Tümör nekrozu:		
≤2 cm	32	%21	Var	36	%24
2.1-5 cm	97	%65	Yok	114	%76
>5 cm	21	%14			
>2 cm	118	%79	Toplam lenf nodu sayısı:		
Tümörün yerleşim yeri:			10-15	28	%19
Dış bölge	80	%53	16-20	31	%21
İç bölge	27	%18	21-25	44	%29
Diğer	43	%29	26-30	25	%17
			>30	22	%15
Tümörün histolojik tipi:			Metastatik lenf nodu sayısı:		
İnvaziv duktal karsinom	126	%84	1-3	72	%48
İnvaziv lobüler karsinom	7	%5	4-9	38	%25
Diğer	17	%11	≥10	40	%27
Multifokalite/Multisentrisite:			>3	78	%52
Var	19	%13	Estrakapsüler tümör yayılımı:		
Yok	131	%87	Var	65	%43
Tübül formasyonu skoru:			Yok	85	%57
Skor 1	4	%3	Konglomerasyon:		
Skor 2	41	%27	Var	43	%29
Skor 3	105	%70	Yok	107	%71
Nükleer pleomorfizm skoru:			ER:		
Skor 1	2	%1	Pozitif	116	%77
Skor 2	24	%16	Negatif	34	%23
Skor 3	124	%83	PR:		
Mitotik skor:			Pozitif	81	%54
Skor 1	70	%47	Negatif	69	%46
Skor 2	46	%31	CerbB2:		
Skor 3	34	%23	Skor 0	65	%43
Histolojik grade:			Skor 1	38	%25
Grade 1	11	%7	Skor 2	17	%11
Grade 2	76	%51	Skor3	30	%20
Grade 3	63	%42	LNT0:		
LNT0:			≤%25	91	%61
≤%25	59	%39	>%25	59	%39
>%25	59	%39			

hem de olguların gruplara kısmen homejen dağıldığı persentil değerlerine (LNT0 <%8.25, %8.25 - 18.90 arası, %18.91 - 47.99 arası ve >%47.99) göre denenmiştir. İki gruplama yöntemiyle de aynı istatistiksel sonuçlar elde edildiğinden anlatım kolaylığı için makalede sadece ≤%25, >%25 gruplamasına ait bulgular aktarılmıştır.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.5 paket programında yapıldı. Gruplar arasında ölçümle elde edilen

özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t veya Mann Whitney U testiyle incelendi. Kategorik karşılaştırmalar için Pearson Ki-Kare, Fisher'in Tam Olasılık testi veya Olabilirlik Oran testi kullanıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda LNT0 %25'ten fazla olmasını etkileyebileceği düşünülen faktörlerin, lenf nodu tutulum oranı üzerindeki çoklu etkilerini incelemek amacıyla, *Çoklu Lojistik Regresyon Analizi* kullanıldı. p<0.05 için tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İncelenen 150 olgunun hepsi kadın olup, yaş ortalamaları 50,69 ($\pm 10,50$)'dır. En genç hasta 25, en yaşlı hasta 78 yaşında, ortalanca yaş 49'dur. Olgular pT1-3, pN1-3 olup, uzak metastazlı hasta bulunmamaktadır.

Tek değişkenli analiz

LNTO ≤ 25 ve > 25 olan iki grup arasında yaş ($p=0,085$), tümör çapı ($p=0,236$), multifokalite/multisentrisite ($p=0,076$) ve tümörün yerleşim yeri ($p=0,527$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 2). Aynı şekilde, her iki grup arasında tümörün histolojik tipi ($p=0,214$, tübül formasyonu skoru ($p=0,107$), nükleer pleomorfizm skoru ($p=0,281$), mitotik skor ($p=0,495$) ve histolojik grade ($p=0,357$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 2).

İki grup arasında lenfovasküler invazyon ($p=0,008$), metastatik lenf nodu sayısı ($p<0,001$), ektrakapsüler tümör yayılımı ($p<0,001$) ve konglomerasyon ($p<0,003$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Buna karşılık toplam lenf nodu sayısı ($p=0,897$) ve tümör nekrozu varlığı ($p=0,742$) yönünden ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (tablo 2).

Gruplar arasında ER ($p= 0,294$), PR ($p= 0,533$) ve CerbB2 ($p= 0,302$) boyanması yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Çok değişkenli analiz

Tek değişkenli istatistiksel analiz sonucunda LNTO'nun %25'ten fazla olmasına etkisi bulunduğu ($p<0,05$) veya bulunabileceği ($p<0,25$) düşünölen faktörlerin, LNTO üzerindeki çoklu etkilerini incelemek amacıyla *çoklu lojistik regresyon analizi* kullanılmıştır. Analize giren değişkenler *yaş, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi, multifokalite/multisentrisite, tübül formasyonu skoru, lenfovasküler invazyon, ektrakapsüler tümör yayılımı ve konglomerasyon* olmuştur. Sonuçta, diğer değişkenler sabit tutulduğunda *ektrakapsüler tümör yayılımının* LNTO'nun %25'in üzerinde olma riskini beş kattan fazla artırdığı ($p<0,001$; odds oranı 5,759; %95 güven aralığı 2,741-12,099), *konglomerasyonun* ise LNTO'nun %25'in üzerinde olma riskini üç kattan fazla artırdığı ($p= 0,005$; odds oranı 3,171; %95 güven aralığı 1,420-7,082) bulunmuştur.

Tartışma ve sonuçlar

Literatürde LNTO'nun prognostik değerinin bulunduğunu vurgulayan çok sayıda makale bulunmaktadır (13-28). Buna karşılık LNTO'nun patolojik prognostik faktörlerden etkilenip etkilenmediği test eden bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, *lenfovasküler invazyon, ektrakapsüler tümör yayılımı ve konglomerasyonun* LNTO üzerinde etkili olduğunu gördük. Bu faktörlerden herhangi birinin varlığı durumunda, lenf nodu tutulum oranının daha yüksek olma eğiliminde olduğunu saptadık. Çok değişkenli çalışmada ise diğer değişkenler sabit tutulduğunda *ektrakapsüler tümör yayılımının* LNTO'nun daha yüksek olma

riskini beş kattan fazla artırdığı; konglomerasyonun ise bu riski üç kattan fazla artırdığı tespit ettik.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer değişkenler olan, yaş, tümör çapı, tümörün histolojik tipi, histolojik grade, histolojik grade bileşenleri (tübül formasyonu skoru, nükleer pleomorfizm skoru, mitotik skor, toplam skor), ER, PR, CerbB2, tümör nekrozu, multifokalite/multisentrisite ve çıkartılan toplam lenf nodu sayısının LNTO üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadığı saptadık. LNTO üzerinde etkili olduğunu saptadığımız üç değişkenden sadece lenfovasküler invazyonun primer tümörden elde edilen bir parametre olması; diğer ikisinin (ektrakapsüler tümör yayılımı ve konglomerasyon) ise agresif lenf nodu tutulumunun birer yansıması olan primer tümör dışı parametreler olması dikkat çekicidir.

LNTO'nun prognostik değerini tartışan makalelerin büyük çoğunluğunda olgular lenfovasküler invazyon yönünden değerlendirilmemiştir. Az sayıda çalışmada (15, 16, 26, 28) lenfovasküler invazyon çok değişkenli modeller içerisine yerleştirilmiştir. Ancak LNTO'nun prognostik anlamının lenfovasküler invazyondan etkilenip etkilenmediğini direkt olarak test eden çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda, *lenfovasküler invazyon* saptanan olgularda, LNTO'nun daha yüksek olma eğiliminde olduğunu gösterdik. Bu ilişkinin sağ kalım çalışmalarında da direkt olarak araştırılması tartışmaya katkı sağlayacaktır. Lenfovasküler invazyonun, artmış lenf nodu metastazı riski ile bereberliğini gösteren bazı çalışmaların (31, 32) varlığı da bu görüşümüzü destekler niteliktedir.

LNTO'nun prognostik anlamı üzerine etkisi bulunması muhtemel bir prognostik faktör olan ektrakapsüler tümör yayılımı, sağ kalım çalışmalarının büyük kısmında göz ardı edilmektedir. Sadece birkaç makalede bu faktör çok değişkenli modeller içine dahil edilmiştir (25, 28, 33). LNTO'nun prognostik değerine ektrakapsüler tümör yayılımının etkisinin bulunup bulunmadığı direkt olarak ele alan makale ise yoktur. Biz çalışmamızda LNTO ile ektrakapsüler tümör yayılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. Bulgularımıza göre, ektrakapsüler tümör yayılımı saptanan olgularda LNTO daha yüksek olma eğilimindedir. Görgölü ve ark (34), konu üzerine eğilen bir çalışmalarında aynı sonuca varmışlardır. Bu bulgulardan yola çıkarak, LNTO ve ektrakapsüler tümör yayılımı arasındaki ilişkinin sağ kalım çalışmalarında göz ardı edilmesinin yaralı olacağını düşünöyoruz.

Çalışmamızda metastatik bir lenf nodunun bir başka lenf noduna yapışıklık göstermesi konglomerasyon olarak ele alınmaktadır. Konglomerasyon, ektrakapsüler tümör yayılımının bir göstergesi olup klinik evrelemede bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (1). Bu durum, aksillanın patolojik değerlendirilmesinde saptanırsa patoloji raporlarında da bildirilmektedir. Bulgularımıza göre konglomerasyon saptanan olgularda daha yüksek LNTO'ları görölmektedir.

Tablo 2. LNTO'larının patolojik prognostik faktörlerle karşılaştırılması.

	<i>Alt gruplar</i>	≤ 25 (n=91)	> 25 (n=59)	<i>p</i>
Yaş	50 yaş altı	44 (%48.4)	37 (%62.7)	0.085
	50 yaş ve üstü	47 (%51.6)	22 (%37.3)	
Tümör çapı	≤ 2 cm	26 (%28.69)	11 (%18.6)	0.236
	2.1-5 cm arası	56 (%61.5)	38 (%64.4)	
	> 5 cm	9 (%9.9)	10 (%16.9)	
	2 cm ve daha az	26 (%28.6)	11 (%18.6)	
Multifokalite/multisentrisite	2 cm'den fazla	65 (%71.4)	48 (%81.4)	0.168
	Var	8 (%8.8)	11 (%18.6)	
Yerleşim yeri	Yok	83 (%91.2)	48 (%81.4)	0.076
	Dış bölge	46 (%52.9)	34 (%61.8)	
Histolojik tip	İç bölge	20 (%30.3)	7 (%17.1)	0.527
	İnvaziv duktal karsinom	80 (%87.9)	46 (%78.0)	
Tübül formasyonu skoru	İnvaziv lobüler karsinom	4 (%4.4)	3 (%5.1)	0.214
	Diğer tipler	7 (%7.7)	10 (%16.9)	
Nükleer pleomorfizm skoru	Skor 1	3 (%3.3)	1 (%1.7)	0.107
	Skor 2	30 (%33.0)	11 (%18.6)	
	Skor3	58 (%63.7)	47 (%79.7)	
Mitotik skor	Skor 1	2 (%2.2)	-	0.281
	Skor 2	16 (%17.6)	8 (%13.6)	
	Skor 3	73 (%80.2)	51 (%86.4)	
Histojik grade	Skor1	46 (%50.5)	24 (%40.7)	0.495
	Skor2	26 (%28.6)	20 (%33.9)	
	Skor 3	19 (%20.9)	15 (%25.4)	
Toplam lenf nodu sayısı	Grade 1	7 (%7.7)	4 (%6.8)	0.357
	Grade 2	50 (%54.9)	26 (%44.1)	
	Grade 3	34 (%37.4)	29 (%49.2)	
	10-15	17 (%18.7)	11 (%18.6)	
	16-20	20 (%20.9)	12 (%20.3)	
Metastatik lenf nodu sayısı	21-25	29 (%31.9)	15 (%25.4)	0.897
	26-30	14 (%15.4)	11 (%18.6)	
	> 30	12 (%13.2)	10 (%16.9)	
	1-3	71 (%78.0)	1 (%1.7)	
	4-9	20 (%22.0)	18 (%30.5)	
Ekstrakapsüler tümör yayılımı	≥ 10	-	40 (%67.8)	<0,001
	Yok	66 (%72.5)	19 (%32.2)	
Konglomerasyon	Var	25 (%27.5)	40 (%67.8)	0,003
	Yok	73 (%80.2)	34 (%57.6)	
Lenfovasküler invazyon	Var	18 (%19.8)	25 (%42.4)	0,008
	Yok	77 (%84.6)	39 (%66.1)	
Tümör nekrozu	Var	14 (%15.4)	20 (%33.9)	0.742
	Yok	70 (%76.9)	44 (%74.6)	
ER	Var	21 (%23.1)	15 (%25.4)	0.294
	Negatif	18 (%19.8)	16 (%27.1)	
PR	Pozitif	73 (%80.2)	43 (%72.8)	0.533
	Negatif	40 (%44.0)	29 (%49.2)	
CerbB2	Pozitif	51 (%56.0)	30 (%50.8)	0.302
	Skor 0	45 (%49.5)	20 (%33.9)	
	Skor 1	20 (%22.0)	18 (%30.5)	
	Skor 2	9 (%9.9)	8 (%13.6)	
	Skor 3	17 (%18.7)	13 (%22.0)	

Çalışmamızda, çıkartılan toplam lenf nodu sayısının LNT0 üzerine istatistiksel olarak bir etkisi olmadığını gördük. Bu bulgu, LNT0'nun aksiler diseksiyon genişliğinden daha az etkilenen bir parametre olduğu yönündeki fikirlerle uyumluluk göstermektedir (14, 16, 22, 24, 26, 35). Bu yönüyle LNT0, cerrahi uygulama farklılıklarından kaynaklanabilecek yetersiz evreleme durumlarını bir nebze hafifletebilecek bir prognostik faktör adaydır.

Biz çalışmamızda LNT0'nun histolojik grade ve bileşenleriyle (tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı) ilişkisini tek

tek değerlendirdik. Bulgularımıza göre ne histolojik grade, ne de bileşenleriyle LNT0 arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, LNT0'nun prognostik değeri araştırılırken LNT0 üzerine etkisi olduğunu düşündüğümüz *lenfovasküler invazyon, ekstrakapsüler tümör yayılımı ve konglomerasyonun* değerlendirmeye dahil edilmesinin katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte çalışmamızda, LNT0 ile arasında ilişki saptayamadığımız *yaş, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi, multifokalite/multisentrisite ve tübül formasyonu skorunun* ise olası bir ilişkiyi ortaya çıkartmak üzere daha geniş olgu serilerinde test edilmesi faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (Ed). AJCC Cancer Staging Manual-7th ed. New York: Springer, 2010:347-375.
2. Vinh-Hung V, Burzvkowski T, Cserni G, Voordeckers M, Van De Stene J, Storme G. Functional form of the effect of the numbers of axillary nodes on survival in early breast cancer. *Int J Oncol.* 2003; 22(3):697-704. (PMID: 12579326)
3. Vinh-Hung V, Storme G. No nodal cutoff in node-positive breast cancer women treated with mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 98:173-178. (PMID: 16538533)
4. Blancas I, Garcia-Puche JL, Berjemo B, Hanrahan EO, Monteagudo C, Martínez-Agulló A, Rouzier R, Hennessy BT, Valero V, Lluch A. Low number of examined lymph nodes in node-negative breast cancer patients in an adverse prognostic factor. *Ann Oncol.* 2006;17(11):1644-9. (PMID: 16873428)
5. Salama JK, Heimann R, Lin F, Mehta N, Chmura SJ, Singh R, Kao J. Does the number of lymph nodes examined in patients with lymph node-negative breast carcinoma have prognostic significance? *Cancer.* 2005;103(4):664-671. (PMID: 15641038)
6. Mersin H, Yıldırım E, Bulut H, Berberoğlu U. The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(2):132-8. (PMID: 12633555)
7. Polednak AP. Survival of lymph node-negative breast cancer patients in relation to number of lymph nodes examined. *Ann Surg.* 2003;237(2):163-7. (PMID: 12560772)
8. Weir L, D'yachkova SY, Olivotto IA. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(7):1793-9. (PMID: 11919236)
9. Schaapveld M, Vries EGE, Graaf WTA, Otter R, de Vries J, Willemsse PH. The prognostic effect of the number of histologically examined axillary lymph nodes in breast cancer: stage migration or age association. *Ann of Surg Oncol.* 2006;13(4):465-474. (PMID: 16485149)
10. Kuru B, Bozgul M. The impact of axillary lymph nodes removed in staging of node-positive breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(5):1328-34. (PMID: 16997505)
11. Schaapveld M, Otter R, Vries E, Fidler V, Grond JAK, Graaf WTA, Vogel PLD, Willemsse PHB. Variability in axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Surg Oncol.* 2004;87(1):4-12. (PMID: 15221913)
12. Petrik DW, McCready DR, Sawka CA, Goel V. Association between extent of axillary lymph node dissection and patient, tumor, surgeon and hospital factors in patients with early breast cancer. *J Surg Oncol.* 2003;82:84-90. (PMID: 12561062)
13. Voordeckers M, Vinh-Hung V, Steene JV, Lamote J, Storme G. The lymph node ratio as prognostic factor in node-positive breast cancer. *Radiother Oncol.* 2004; 70:225-230. (PMID: 15064006)
14. Vinh-Hung V, Verschraegen C, Promish DI, Cserni G, Stene JVD, Tai P, Vlastos G, Voordeckers M, Storme G, Royce M. Ratios of involved nodes in early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2004; 6(6):R680-R688. (PMID: 15535850)
15. Truong PT, Berthelet E, Lee J, Kader HA, Olivotto IA. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer.* 2005; 103(10):2006-14. (PMID: 15812825)
16. Kuru B. Prognostic significance of total number of nodes removed, negative nodes removed, and ratio of positive nodes to removed nodes in node positive breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32:1082-1088. (PMID: 16887320)
17. Costa LJM, Soares HP, Gaspar HA, Trujillo LG, Santi PX, Sarmento R, Santana TLD, Pinto FN, Gilgo AD. Ratio between positive lymph nodes and total dissected axillary lymph nodes as an independent prognostic factor for disease-free survival in patients with breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2004; 27(3):304-306. (PMID: 15170153)
18. Bolwell B, Andersen S, Pohlman B, Sobecks R, Goormastic M, Rybicki L, Bell K, Kalaycio M. Prognostic importance of the axillary lymph node ratio in autologous transplantation for high-risk stage II/III breast cancer. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27:843-846. (PMID: 11477442)
19. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, Cheng YC, Royce M, Tai P, Vlastos G, Wallace AM, Hortobagyi GN, Nieto Y. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(18):2910-2916. (PMID: 16782931)
20. Haydaroğlu A, Demirci S, Esassolak M, Özşaran Z, Aydın B, Aras A. Meme kanserinin prognostik faktörleri içinde aksiller lenf nodu tutulum yüzdesinin önemi. *Meme Sağlığı Dergisi.* 2007; 9. Ulasal Meme Hastalıkları Kongresi özel sayısı, cilt 3 ek sayı, S 15.
21. Vinh-Hung V, Joseph SA, Coutty N, Ly BH, Vlastos G, Nguyen NP. Age and axillary lymph node ratio in postmenopausal women with t1-t2 node positive breast cancer. *Oncologist.* 2010;15(10): 1050-62. (PMID: 20930094)
22. Danko ME, Bennett KM, Zhai J, Marks JR, Olson JA. Improved staging in node-positive breast cancer patients using lymph node ratio: results in 1,788 patients with long-term follow-up. *J Am Coll Surg.* 2010;210:797-807. (PMID: 20421053)
23. Truong PT, Vinh-Hung V, Cserni G, Woodward WA, Tai P, Vlastos G. 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(12): 1670-77. (PMID: 18595686)

24. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Rapiti E, Vlastos G, Deglise C, Usel M, Lutz JM, Bouchardy C. Lymph node ratio as an alternative to pN sataging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1062-68. (PMID: 19164210)
25. Atahan İL, Yıldız F, Ozyigit G, Sarı S, Gurkaynak M, Selek U, Hayran M. Percent positive axillary lymph node metastasis predicts survival in patients with non-metastatic breast cancer. *Acta Oncol.* 2008;47:232-8. (PMID: 17924207)
26. Truong PT, Woodward WA, Thames HD, Ragaz J, Olivotto IA, Buchholz TA. The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1-3 positive nodes: and the m.d. anderson cancer center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:59-65. (PMID: 17321065)
27. Belle VV, Calster BV, Wildiers H, Huffel SV, Neven P. Lymph node ratio better predicts disease-free survival in node-positive breast cancer than the number of positive lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2009;27(30):e150-1. (PMID: 19720887)
28. Yildirim E, Berberoglu U. Lymph node ratio is more valuable than level III involment for prediction of outcome in node-positive breast carcinoma patients. *World J Surg.* 2007;31:276-289. (PMID: 17219275)
29. Elstron CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. the value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991; 19(5):403-410. (PMID: 1757079)
30. Tavassoli FA, Devilee P (Ed). World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, Lyon: IARC Press, 2003:10-59.
31. Schnitt SJ. Traditional and newer pathologic factors. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001; 30:22-26. (PMID: 11773288)
32. Wong JS, O'Neill A, Recht A. The relationship between lymphatic vessel invasion, tumor size , and pathologic nodal status: can we predict who can avoid a third fiel in the absence of axillary dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48(1):133-137. (PMID: 10924982)
33. Atahan IL, Ozyiğit g, Yıldız F, Gurkaynak M, Selek U, Sari S, Hayran M. Percent positive axillary involment predicts for the development of brain metastasis in high-risk patients with nonmetastatic breast cancer receiving post-mastectomy radiotherapy. *Breast J.* 2008;14(3):245-49. (PMID: 18433402)
34. Grgl S, Can MF, Yağcı G, Sahin M, Tufan T. Extracapsular extension is associated with increased ratio of metastatic to examined lymph nodes in axillary node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2007; 7(10):796-800. (PMID: 18021482)
35. Vinh-Hung V, Nguyen NP, Cserni G, Truong P, Woodward W, Verkooijen HM, Promish D, Ueno NT, Tai P, Nieto Y, Joseph S, Janni W, Vicini F, Royce M, Storme G, Wallace Am, Vlastos G, Bouchardy C, Hortobagyi GN. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer: a compiled update. *Future Oncol.* 2009;5(10):1585-603. (PMID: 20001797)

İletişim

Noyan Can Akdur
Tel : 0(312) 5953641
E-Posta : noyanakdur@msn.com