

MEME KANSERLİ HASTALARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ÇIKARILAN AKSİLLER LENF NODU SAYISINI AZALTIR MI?

Kaptan Gülben, Uğur Berberoğlu

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Bu çalışma, IX. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi (5-9 Eylül 2007), Ankara'da Sözel bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZET

Giriş: Geleneksel olarak doğru bir aksiller evreleme için diseksiyonla en az 10 lenf nodu çıkarılması önerilir. Bu çalışmanın amacı, neoadjuvan kemoterapi-nin aksiller diseksiyonla çıkarılan toplam lenf nodu sayısını azaltıp azaltmadığını araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: Düzey 1-2-3 aksiller diseksiyon yapılan meme kanserli 335 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar neoadjuvan kemoterapi almış lokal ileri evre meme kanserli ve neoadjuvan kemoterapi almamış erken evre meme kanserli hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Aksiller diseksiyonla çıkarılan toplam lenf nodu sayısı <10 ve ≥10 olarak kategorize edildi. Her iki grupta çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Neoadjuvan kemoterapi alan grupta 153, almayan grupta ise 182 hasta mevcuttu. Her iki gruptan da ortalamaları 19 olmak üzere min-max sırasıyla (5-42) ve (6-46) lenf nodu çıkarıldı. Aksilla spesimenlerinde, neoadjuvan kemoterapi grubundaki 153 hastanın 14'ünde (%9,2), neoadjuvan kemoterapi almayan gruptaki 182 hastanın 5'inde (%2,7) 10'un altında lenf nodu çıkarıldığı belirlendi. İki grup arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,01$).

Tartışma: Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısının 10'un altında olma olasılığı daha yüksektir.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, lenf nodu çıkarılması, lokal ileri meme kanseri.

DOES THE NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY REDUCE THE NUMBER OF AXILLARY LYMPH NODES REMOVED IN PATIENTS WITH BREAST CANCER?

ABSTRACT

Introduction: Traditionally, it is suggested to be retrieved a minimum of 10 lymph nodes in an axillary dissection for accurate staging of axilla. The aim of this study is to review whether neoadjuvant chemotherapy reduces the total number of lymph nodes retrieved in axillary dissection.

Materials and Methods: The records of 335 patients with breast cancer who had level I-III axillary dissection were evaluated retrospectively. Patients were divided into two groups as those with locally advanced breast cancer who had neoadjuvant chemotherapy and with early breast cancer who had not neoadjuvant chemotherapy. Total number of lymph nodes retrieved in axillary dissection was categorized as in <10 and ≥10. The number of total lymph nodes removed in both groups was compared using chi-square test.

Results: There were 153 patients in neoadjuvant chemotherapy group and 182 in non- neoadjuvant chemotherapy group. It was removed 5-42 and 6-46 (min-max) lymph nodes, respectively, and the number of median lymph nodes collected was 19 in both groups. It was specified that there were less than 10 nodes in 14 of 153 patients (9.2%) in neoadjuvant chemotherapy group and in 5 of 182 patients (2.7%) in non- neoadjuvant chemotherapy group in axillary specimen. This difference between two groups was statistically significant ($p<0.01$).

Discussion: The possibility of a recovery of less than 10 nodes is higher in patients with breast cancer who had neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: breast cancer, lymph node retrieval, locally advanced breast cancer.

Giriş

Meme kanserli hastalarda aksiller diseksiyon tanı ve tedavi amacıyla uygulanmakla birlikte, aynı zamanda çok önemli bir prognoz belirleyicisi olarak kabul edilir. Kiricuta ve Tausch önerdikleri tematiksel modelde, aksiller diseksiyon sonrası aksilla negatif olmaları %90 olasılıkla doğru belirlemek için en az 10 lenf nodu çıkarılması gerektiğini bildirmişlerdir (1). Meme kanseri, düzey-1 lenf nodlarına metastaz yapmadan, düzey 2 ya da 3 lenf nodlarına me-

tastaz yapabileceğinden, evreleme için sadece düzey-1 diseksiyon yeterli görülmemektedir (2). Lokal ileri evre meme kanserinde aksiller evreleme için düzey 1-2 veya düzey 1-2-3 diseksiyon uygulanır. İnoperabl lokal ileri evre meme kanserlerinde hem sağkalım avantajı elde etmek, hem de memedeki tümörü operabl hale getirmek için preoperatif olarak ortalama üç ya da dört kür kemoterapi verilmektedir. Bu işlem neoadjuvan veya primer kemoterapi ya da indüksiyon kemoterapisi olarak bilinmektedir. Günümüz-

de, koruyucu meme cerrahisi planlanan operabl evredeki daha erken meme tümörleri için de, sağkalım avantajı sağlamasa da, cerrahi kozmezisi iyileştirmek için neoadjuvan kemoterapi (NAK) verilmektedir.

Aksiller diseksiyonla 10'dan az lenf nodunun çıkarılması, anatomik bir varyasyon ya da yetersiz diseksiyon nedeniyle olabilir. İlerleyen yaşla beraber çıkarılan lenf nodu sayısının azalabileceğini bildiren yayınlar da vardır (3). NAK'ın metastatik aksiller lenf nodu sayısını azalttığı bilinmekle beraber, diseksiyon edilen toplam lenf nodu sayısını nasıl etkilediği konusu yeterince açık değildir. Bu çalışmada, NAK verilen lokal ileri evre meme kanserli hastalarda, aksiller diseksiyonla çıkarılan toplam lenf nodu sayısının azalıp azalmadığı araştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Hastanemizde 1998-2005 yılları arasında düzey 1-2-3 aksiller diseksiyon yapılan meme kanserli 335 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar ilk başvurularında ayrıntılı bir hikaye, fizik muayene ve bilateral mamografi ile değerlendirildi. Histopatolojik tanı elde edildikten sonra akciğer grafisi, karın ultrasonografisi ve tüm vücut kemik sintigrafisi ile uzak organ metastazı olmadığı kanıtlandı. Tümör evrelendirmesi AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2002 versiyonu kriterlerine göre yapıldı (4). Çalışmaya dahil edilen 335 hasta; klinik olarak T4 tümör özelliklerine sahip, inoperabl lokal ileri evre meme kanseri nedeniyle NAK alan 153 hasta ve NAK almayan erken evre meme kanserli 182 hasta olarak iki gruba ayrıldı. NAK alan gruptaki hastalara, siklofosfamid 600 mg/m²/gün, doksorubisin 60 mg/m²/gün ve 5-fluorourasil 600 mg/m²/gün, 21 günde bir, ortalama dört kür olacak şekilde kemoterapi uygulandı. Kemoterapi sonrası cevap değerlendirmesi UICC (Union Internationale Contre le Cancer) kriterlerine göre yapıldı (5). Hastalar operabl hale geldikten sonra, mastektomi ile beraber düzey 1-2-3 aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulandı. NAK almayan gruptaki hastalara da aynı cerrahi girişim uygulandı. Cerrahi girişimlerin tamamı hastanemizde yapıldı ve aksiller spesimenlerin histopatolojik değerlendirmesi hastanemiz patoloji bölümünce gerçekleştirildi. Aksiller spesimenler değerlendirilirken, öncelikle palpe edilebilen lenf nodları dikkatli bir şekilde gross olarak ayıklanmakta, geride kalan dokuya ise ince seri kesitler yapılarak palpe edilemeyen lenf nodları aranmaktadır. Aksiller diseksiyonla çıkarılan toplam lenf nodu sayısı (hem metastatik, hem de metastatik olmayan lenf nodlarının toplamı) <10 ve ≥10 olarak kategorize edildi. Her iki grupta çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ve diğer histopatolojik özellikler (patolojik T ve N evresi, histopatolojik tip, histolojik grade, lenfovasküler invazyon, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, CerbB2 durumu) ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki yaş farkını değerlendirmek için Student-t testi kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) istatistik programının 10.0 versiyonu kullanılarak yapıldı.

Tablo 1. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri.

	NAK Grubu	NAK Almayan Grup	P
Hasta Sayısı	153	182	
Ortanca Yaş (yıl)	45 (26-75)	47 (22-79)	>0,05
Patolojik Tümör Evresi			<0,01
T1	73 (%48)	73 (%58)	
T2	46 (%30)	62 (%34)	
T3	34 (%22)	15 (%8)	
Patolojik Nod Evresi			<0,01
N0	45 (%29)	88 (%48)	
N1	61 (%40)	65 (%35)	
N2	29 (%19)	22 (%12)	
N3	18 (%12)	7 (%5)	
Histopatolojik Tanı			>0,05
İnaziv duktal Ca	136 (%89)	156 (%86)	
İnvaziv lobüler Ca	10 (%7)	17 (%9)	
Duktal+lobüler	7 (%4)	9 (%5)	
Histolojik Grade			>0,05
1	26 (%17)	36 (%19)	
2	66 (%43)	81 (%45)	
3	61 (%40)	65 (%36)	
Lenfovasküler invazyon			<0,001
Yok	60 (%39)	106 (%58)	
Var	93 (%61)	76 (%42)	
Östrojen reseptörü			>0,05
Pozitif	101 (%66)	124 (%68)	
Negatif	52 (%34)	58 (%32)	
Progesteron reseptörü			>0,05
Pozitif	93 (%61)	108 (%59)	
Negatif	60 (%39)	74 (%41)	
CerbB2			>0,05
Pozitif	38 (%25)	42 (%23)	
Negatif	115 (%75)	140 (%77)	

NAK: neoadjuvan kemoterapi.

Bulgular

Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki grupta da evreleme, definitif cerrahi spesimen patolojisine göre yapılmıştır. NAK alan 153 hastanın 99'unda (%65) kısmi klinik cevap, 26'sında (%17) tam klinik cevap olduğu saptandı. 20 hastada (%13) stabil hastalık ve 8 hastada da (%5) progresyon geliştiği tespit edildi. Ayrıca, 11 hastada (%7) NAK'a tam patolojik cevap elde edildiği belirlendi.

NAK alan gruptaki hastaların yaş ortalaması (ortanca 45), almayan gruba göre (ortanca 47) daha gençti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Lokal ileri evre kanserli hastalarda, erken evre kanserli hastalara göre beklendiği gibi daha faz-

Tablo 2. Gruplara göre lenf nodu sayısının dağılımları

Grup	Lenf Nodu Sayısı	
	< 10	≥ 10
NAK Grubu	14* (%9,2)	139* (%90,8)
Non-NAK Grubu	5* (%2,7)	177* (%97,3)

*: hasta sayısı (<10 lenf nodu sayısı için p<0,01).

la oranda lenfovasküler invazyon, daha büyük çaplı tümör ve daha fazla oranda aksiller lenf nodu metastazı mevcuttu. Aksiller diseksiyonla NAK grubundaki hastalardan en az 5, en fazla 42 ve erken evre tümörlü hastalardan ise en az 6 ve en fazla 46 lenf nodu çıkarıldığı saptandı. Her iki grupta da diseksiyonla çıkarılan ortalama lenf nodu sayısının aynı olduğu belirlendi (her grup için 19 lenf nodu). Ancak NAK grubunda yer alan 153 hastanın 14'ünde (%9,2) toplam 10'dan daha az lenf nodu çıkarıldığı saptanırken, erken evre kanserli 182 hastanın 5'inde (%2,7) 10'un altında lenf nodu çıkarıldığı belirlendi (Tablo 2). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,01). NAK alan ve 10'un altında aksiller lenf nodu çıkarılan 14 hastanın 9'unda (%64) kısmi klinik cevap, 3'ünde (%22) tam klinik cevap ve 2'sinde de (%14) stabil hastalık olduğu belirlendi. Bir hastada da (%7) tam patolojik yanıt mevcuttu. Bu 14 hastanın 9'unda (% 64) aksiller lenf nodu metastazı, bunların da 3'ünde ekstrakapsüler invazyon geliştiği tespit edildi. Yine bu 14 hastanın ortanca 72 aylık (36-112 ay) takibinde 5'inin (%36) uzak organ metastazları nedeni ile öldüğü, ancak hiçbirinde aksiller nüks gelişmediği saptandı. NAK almayan grupta yer alan ve 10'un altında aksiller lenf nodu çıkarılan 5 hastanın 2'sinde lenf nodu metastazı olduğu, ekstrakapsüler invazyonun olmadığı belirlendi.

Tartışma

Meme kanserli hastalarda yeterli bir aksiller evreleme için, geleneksel olarak en az 10 lenf nodu çıkarılması önerilmektedir (1,6,7). Aksillanın doğru evrelenmesi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu faktörler; anatomik varyasyonlar, hastanın yaşı, cerrahi teknik, histopatolojik değerlendirme tekniği şeklinde sıralanabilir.

Bazı çalışmalarda, yaşlı hastalarda aksilladan çıkarılan lenf nodu sayısının azaldığı bildirilmiştir (3). Ancak bu çalışmada, iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı gibi, NAK alan grupta ortanca yaş daha düşük bulunmuştur. Dolayısıyla yaş faktörü, NAK alan grupta 10'dan az lenf nodu çıkarılmasının bir nedeni gibi görünmemektedir.

Petrik ve ark., akademik eğitimin verildiği hastanelerde deneyimli cerrahlarca yapılan ameliyatlarda, 10'dan fazla lenf nodu çıkar-

ma olasılığının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (8). Hastanemiz, meme kanseri cerrahisinin yoğun olarak yapıldığı bir merkez olup, bu çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ameliyatları deneyimli uzman cerrahlarca veya onların gözetiminde yapılmıştır. Dolayısıyla, cerrahi tekniğin 10'dan daha az lenf nodu çıkarılması üzerindeki etkisinin de minimize edildiği kanısındayız. Ortanca 72 aylık takipte, NAK alan gruptaki 10'un altında lenf nodu çıkarılan hastaların hiçbirinde aksiller nüks görülmemiş olması da bu görüşü desteklemektedir.

Histopatolojik incelemede, aksiller spesimeninde 10'dan az lenf nodunun bulunduğu hastalar, spesimenlerin önce dikkatli bir şekilde gros olarak incelenmesi ve daha sonra geride kalan materyale ince kesitler yapılarak titiz bir lenf nodu ayıklama işleminin uygulanması yoluyla saptanmıştır. Böylece, yetersiz patolojik değerlendirme faktörünün sonuçlar üzerindeki etkisi de en aza indirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda NAK'ın, çıkarılan lenf nodu sayısının azalmasına neden olabileceği çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür (9,10). NAK alan hastalarda, primer tümör ve aksillanın patolojik incelemeleri sonucunda, tümör ve çevresindeki dokuda artmış bir fibröz stromal yanıt olduğu bulunmuştur. Buna göre NAK'ın, aksiller lenf nodlarındaki tümör metastazlarında komplet fibrotik involüsyon ve obliterasyona yol açarak lenf nodu sayısını azaltabileceği belirtilmektedir. Bir diğer olasılık ise, NAK'ın, lenf nodu korleksinin büyük bir bölümünü oluşturan lenfositler üzerine sitotoksik etki göstererek, lenf nodlarını direk olarak oblitere edebileceği görüşüdür (11).

Bir çalışmada, aksiller diseksiyonla çıkarılan ortalama toplam lenf nodu sayısı bakımından ilk tedavi olarak NAK alan hastalar ile, hemen cerrahi uygulanan hastalar arasında küçük de olsa istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bildirilmiştir (7). Buna karşın Neuman ve ark. çalışmalarında böyle bir fark bulunamamışlar, ancak NAK alan grupta anlamlı olarak daha fazla hastada, 10'dan az lenf nodu saptadıklarını bildirmişlerdir (11). Sunulan çalışmada da, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmazken, 10'dan daha az lenf nodu çıkarılan hasta sayısının NAK alan grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, NAK alan meme kanserli hastalarda çıkarılan toplam aksiller lenf nodu sayısı, NAK almayan hastalara göre daha az olabilir. Bu durum her zaman yetersiz bir aksiller diseksiyona bağlanmamalı, NAK'ın çıkarılan aksiller lenf nodu sayısını azaltabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2496-2501. (PMID:1568171)
2. Danforth DN Jr, Findlay PA, McDonald HD, Lippman ME, Reichert CM, d'Angelo T, Gorrell CR, Gerber NL, Lichter AS, Rosenberg SA. Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1986;4:655-662. (PMID:3701387)
3. Schaapveld M, Otter R, De Vries EG, Fidler V, Grond JA, van der Graaf WT, de Vogel PL, Willemse PH. Variability in axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Surg Oncol* 2004;87:4-12. (PMID:15221913)
4. Greene FL, Page DL, Fleming ID. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th Edition, New York, Springer-Verlag, 2002;227-228.
5. Heys SD, Eremin JM, Sarkar TK, Hutcheon AW, Ah-See A, Eremin O. Role of multimodality therapy in the management of locally advanced carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994;179:493-504. (PMID:7921405)
6. Somner JE, Dixon JM, Thomas JS. Node retrieval in axillary lymph node dissections recommendations for minimum numbers to be confident about node negative status. *J Clin Pathol* 2004;57:845-848. (PMID:15280406)
7. van der Wal BC, Butzelaar RM, van der Meij S, Boermeester MA. 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;28:481-489. (PMID:12217299)
8. 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)
9. Newman LA, Pernick NL, Adsay V, Carolin KA, Philip PA, Siperski S, Bouwman DL, Kosir MA, White M, Visscher DW. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. *Ann Surg Oncol* 2003;10:734-739. (PMID:12900363)
10. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685. (PMID:9704717)
11. Neuman H, Carey LA, Ollila DW, Livasy C, Calvo BF, Meyer AA, Kim HJ, Meyers MO, Dees EC, Collichio FA, Sartor CI, Moore DT, Sawyer LR, Frank J, Klauber-DeMore N. Axillary lymph node count is lower after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2006;6:827-829. (PMID:16720159)

İletişim

Kaptan Gülben
E-Posta : kgulben@yahoo.com
Telefon : 0 (312) 336 09 09