

## SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ KLİNİK SONUÇLARI VE NOMOGRAMIN KULLANILABİLİRLİĞİ

### THE RESULTS OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY AND THE VALIDITY OF NOMOGRAM

Erdem Barış CARTI<sup>1</sup> Levent YENİAY<sup>2</sup> Murat KAPKAÇ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı-Aydın

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı-İzmir

**Anahtar Sözcükler:** Nomogram, meme, sentinel lenf nodu

**Keywords:** Nomogram, breast, sentinel lymph node biopsy

Yazının alınma tarihi: 25.02.2019

Kabul tarihi: 26.04.2019

Online basım: 14.10.2019

## ÖZ

**Giriş:** Bu retrospektif çalışmayı sentinel lenf nodu risk faktörlerini ve Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogramının kendi hasta grubumuzda kullanılabilirliğini incelemek amacıyla planladık.

**Gereç ve yöntem:** 740 hastamızın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Her hastanın sonuçları MSKCC grubunun 2003'de hazırladığı sentinel lenf nodu için tahmin nomogramına girilerek SLN tahmin değeri alındı. ROC analizi ile klinik olarak kullanılabilirliği incelenmiştir.

**Bulgular:** Mutivarite analiz sonucumuza göre prognostik faktör olabilecek değişkenlerimizden lenfovasküler invazyon, yaş ve progesteron reseptörü sentinel lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. ROC curve eğrisinin altında kalan alan 0.749 olarak bulunmuştur. Bu değer MSKCC SLN tahmin nomogramının bizim hasta grubumuz için kullanışlı olduğunu göstermektedir.

**Tartışma:** MSKCC SLN nomogramının kullanışlı olduğunu ve %17.5 cut-off değeri ile sentinel lenf nodu biyopsi ihtiyacı kalmadan hastanın aksiler lenf nodu negatif hasta olarak kabul edilip, hastanın evrelendirilebileceği söylenebilir.

## SUMMARY

**Introduction:** In this retrospective study we aimed to assess if the risk factors and MSKCC nomogram can be used in predicting the axillary metastasis in our patient group

**Materials and Methods:** The records of 740 patients treated in our hospital were retrospectively investigated. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogram was applied for each patient and the clinical validity was assessed by ROC analysis.

**Results:** The multivariate analyses revealed that lymphovascular invasion, age and progesteron receptor were related to sentinel lymph node metastasis. The ROC AUC was calculated as 0.749. These results show that MSKCC SLN nomogram can be used in our patient group.

**Discussion:** We can assert that MSKCC SLN nomogram is a useful tool and the patient can be considered as axillary lymph node negative patient without any requirement for sentinel lymph node biopsy when the cut-off value is considered as 17.5%.

## GİRİŞ

Sistemik çalışmalar göstermiştir ki meme kanseri, diğer aksiller lenf nodlarına yayılmadan önce sentinel lenf nodu/nodları denen bir ya da birkaç lenf noduna doğru yayılır.SLNB(sentinel lenf nodu biopsisi) ile aksilla hakkında karar verilerek morbiditesi yüksek, ameliyat süresi uzun, maliyeti fazla olan total aksiler lenf nodu diseksiyonundan (ALND) kaçınılabılır.Sentinel lenf nodu (SLN) biyopsi tekniğinin gelişmesi ile, aksillası negatif olan hastalarda diseksiyon yapılmamaya başlanmıştır. SLNB'nin erken ve geç postoperatif dönem morbiditesi aksiler lenf nodu diseksiyonuna göre anlamlı olarak daha düşüktür fakat SLNB'nin postoperatif komplikasyon ve maliyet yükü ihmal edilemez(1). SLNB olmuş hastaların yaklaşık %3'ünde lenfödem, %8.6'sında duyuşal nöropati, %3'ünde motor nöropati gelişebilir(2-4). Ayrıca değişik tekniklerin kullanıldığı çalışmalarda, SLN negatif olgularda nonsentinel lenfnodlarında metastaz görülme olasılığı (skip metastaz-yanlış negatiflik) % 0-11'dir (5,6). Ayrıca klinik olarak node negatif meme kanserli hastaların %28.9-42'sinde sentinel lenf nodu metastazına rastlanmaktadır. Yani hastaların yarısından fazlasında sentinel lenf nodu metastazı yoktur(2) ve işlem gereksiz yapılmaktadır. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)'in 9 faktör (hastanın yaşı,tümörün boyutu, tümörün tipi, tümörün lokalizasyonu, lenfovasküler invazyonun varlığı, multifokalite, histolojik derecesi,östrojen reseptörü, progesteron reseptörünün durumu) gözetilerek nomogram geliştirmişlerdir. Sentinel lenf nodu pozitifliğini tahmin eden bu modeli retrospektif data kullanılarak yaratmışlar ve nomogramı prospektif olarak hastaları üzerinde test etmişlerdir. Bizde bu çalışmada sentinel lenf nodu risk faktörlerini ve MSKCC nomogramının kendi hasta grubumuzda kullanılabilirliğini retrospektif hastalarımızın sonuçlarını incelemek amacıyla bu çalışmayı planladık

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza Ocak 2003-Mayıs 2010 tarihleri arasında Ege Üniversitesi GenelCerrahi kliniğinde tanı ve tedavi alan, klinik olarak aksillası negatif olan, erken evre memekanserli 740 hasta dahil edildi. Bu 740 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Her hastanın sonuçları Memorial Sloan-Kettering Cancer Cente

r(MSKCC) grubunun 2003'de hazırladığı sentinel lenf nodu için tahmin nomogramına ([www.mskcc.org/nomograms](http://www.mskcc.org/nomograms)) girilerek SLN tahmin değeri alındı (7). Bu nomogram değerleri ve 740 hastamızın verileri SPSS 13 programı kullanılarakistatistiksel analizleri yapıldı (Chi-square testi,Anova testi, T-testi, Roc curve testi, Fisher's exacttesti, Mann-Whitney testi,Logistic Regression testi) (P<0,05 degeri istatistiksel olarak anlamlıkabul edildi).

## BULGULAR

Toplam hasta sayımız 740'dır. Hastalarımızın hepsi kadındır. Hastaların ortalama yaşı 51.7(19-85) idi. Ortalama çıkarılan sentinel lenf nodu (SLN) sayısı 2.7 (1-9) idi. Sentinel lenf nodu patoloji sonuçları incelediğinde 740 hastanın 514(%69.5)'ünde benign, 32(%4.3)'inde submikrometastaz, 54(%7.3)'ünde mikrometastaz, 140(%18.9)'ında makrometastaza rastlanmıştır. SLNB sonucu makrometastaz ve mikrometastaz olan bütün hastalara aksiler lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır.

Sentinel lenf nodu pozitifliğini etkileyen prognostik faktörleri analiz ettik. Tümör büyüklüğü ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasındaki ilişki için Chi Square testi yapıldı. Tümör büyüklüğü ile sentinel lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulundu (<0.0001).Yaş ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Anova testi yapıldı. Yaş ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulduk(p:0.002). Sentinel lenf nodu pozitifliği ile tümörün histolojik tipi arasındaki ilişkiyi incelemek için 740 hastalık SLNB serimizde en sık karşılaştığımız histolojik tiplerden 5 tanesi (invazivduktal karsinom, invaziv lobuler karsinom, kolloid ca, mikroinvaziv duktal karsinoma insituve invaziv kribriiform ca) seçildi ve sentinel lenf nodu tutulumu ise benign+ submikrometastaz ve mikrometastaz+makro-metastaz olarak gruplandırıldı. Tümörün histolojik tipi ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Chi Square testi yapıldı. Tümörün histolojik tipi ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasında kısmi anlamlı bir ilişki bulundu (P:0.046).Tümörün lokalizasyonu ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Chi Square testi yapıldı. Tümörün lokalizasyonu (kadranı) ile sentinellenf nodu pozitifliği arasında anlamlı bir

ilişki bulunamadı (p:0.153).Östrojen reseptörü ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Chi Square testi yapıldı. Östrojen reseptörü ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0.495). Sentinel lenf nodu benign olan hastaların %67.3'ünde progesteron reseptörü pozitif iken, sentinel lenf nodunda makrometastazı olan hastaların %80.6'sında progesteron reseptörü pozitifdir. Progesteron reseptörü ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Chi Square testi yapıldı. Progesteron reseptörü ile sentinel lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p:0.02). Sentinel lenf nodu benign olan hastaların %57'sinde p53 mutasyonu gözlenirken, sentinel lenf nodunda makrometastaz saptanan hastaların %71.4'ünde p53 mutasyonu saptanmıştır. Sentinel lenf nodu pozitifliği ile p53 mutasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Chi Square testi yapıldı. Sentinel lenf nodu pozitifliği ile p53 mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p:0.042).Ki-67 proliferatif indeksi ile sentinel lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Chi Square testi yapıldı. Ki-67 ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0.706). C-erbB-2 ekspresyonu ile sentinel lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Chi Square testi yapıldı. C-erbB-2 ekspresyonu ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı (0.714). Nükleer grade ile sentinel lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Chi Square testi yapıldı. Nükleer grade ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p:0.024). Multifokalite ile sentinel lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Chi Square testi yapıldı. Multifokalite ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p:0.04). Lenfovasküler invazyonu olmayan 647 hastanın %12.4'ünde sentinel lenf nodundamakrometastaz saptanmış. Lenfovasküler invazyonu olan 92 hastanın ise %65.2'sinde sentinellenf nodunda makrometastaz saptanmıştır. Sentinel

lenf nodunda makrometastazı olan hastaların %42.9'unda lenfovasküler invazyon varken, sentinel lenf nodunda metastaz saptanmayan hastaların sadece %3.7'sinde lenfovasküler invazyon vardır. Lenfovasküler invazyon ile sentinel lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Chi Square testi yapıldı. Lenfovasküler invazyon ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p<0.0001).

Yaş, tümör büyüklüğü, kadran, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, Ki-67, Cerb-B2, p53, nükleer grade, multifokalite ve lenfovasküler invazyon ile sentinel lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi çok değişkenli analiz ile inceledik. Logistic Regression testi yaptık (Tablo1).

Mutivarite analiz sonucumuza göre prognostik faktör olabilecek değişkenlerimizden lenfovasküler invazyon, yaş ve progesteron reseptörü sentinel lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur.

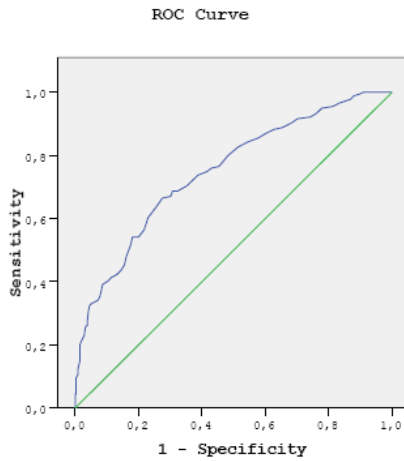
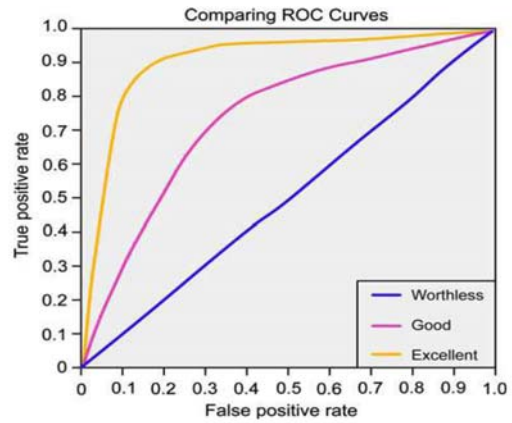
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center grubunun sentinel lenf nodu için tahmin nomogramı değerlerini (hastalarımız için), sentinel lenf nodu patoloji sonuçlarımızla ilişkisini değerlendirmek ve bu nomogramın kullanılabilirliğini ölçmek için Anova testi ve ROC curve testi yaptık (Şekil 1). ROC eğrisinin üst kolu doğru pozitif hastaları, yatay kolu ise yanlış pozitif hastaları (1-spesifite) göstermektedir. Sarı ile çizilen ROC eğrisi ideal bir ROC eğrisidir. İdeal olan ROC eğrisinin doğru pozitiflik oranı yüksek, yanlış pozitiflik oranı düşük bir eğridir. Pembe renk ile çizilen ROC eğrisi iyi, mavi renk ile çizilen ROC eğrisi ise kullanışlı olmayan bir ROC eğrisidir. Mavi renk ile çizilen ROC eğrisinin altında kalan alan 0.5'dir. Bu eğrinin altında kalan alanı tanımlarsak; bu yazı tura atıldığında elde edilen 0.5 ile mükemmel biçimde pozitif kadını negatiften ayırma kabiliyeti olan 1.0 arasında bir skaladır (Şekil 2). MSKCC SLN tahmin nomogramının ROC eğrisi tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 1.** SLN sunucunu etkileyen prognostik faktörlerin multivariate analizi

|                     |                  | B      | S.E. | Wald    | Df | Sig. | Exp(B) | 95.0% C.I. for EXP(B) |        |
|---------------------|------------------|--------|------|---------|----|------|--------|-----------------------|--------|
|                     |                  |        |      |         |    |      |        | Lower                 | Upper  |
| Step 1 <sup>a</sup> | lenfovaskuler(1) | 2,629  | ,343 | 58,607  | 1  | ,000 | 13,865 | 7,073                 | 27,182 |
|                     | Constant         | -1,222 | ,119 | 105,057 | 1  | ,000 | ,294   |                       |        |
| Step 2 <sup>b</sup> | yas              | -,028  | ,010 | 7,625   | 1  | ,006 | ,972   | ,952                  | ,992   |
|                     | lenfovaskuler(1) | 2,665  | ,349 | 58,299  | 1  | ,000 | 14,364 | 7,248                 | 28,466 |
|                     | Constant         | ,244   | ,535 | ,208    | 1  | ,648 | 1,276  |                       |        |
| Step 3 <sup>c</sup> | yas              | -,028  | ,010 | 7,198   | 1  | ,007 | ,972   | ,953                  | ,993   |
|                     | pr(1)            | ,579   | ,256 | 5,093   | 1  | ,024 | 1,784  | 1,079                 | 2,948  |
|                     | lenfovaskuler(1) | 2,670  | ,351 | 57,915  | 1  | ,000 | 17,442 | 7,261                 | 28,726 |
|                     | Constant         | -,193  | ,573 | ,114    | 1  | ,736 | ,824   |                       |        |

**Tablo 2.** ROC curve eğrisinin tablosu

| Eşit veya üstü nomogram değerinde SLN pozitif kabul edilirse (%) | Sensitivity | 1-Specificity |
|--|-------------|---------------|
| 3,00000  | 1,000       | 1,000         |
| 8,00000  | 1,000       | 0,987         |
| 13,50000   | 1,000       | 0,910         |
| 17,50000   | 0,966       | 0,834         |
| 20,50000   | 0,933       | 0,761         |
| 25,50000   | 0,883       | 0,628         |
| 30,50000   | 0,799       | 0,482         |
| 35,50000   | 0,704       | 0,353         |
| 40,50000   | 0,637       | 0,256         |
| 45,50000   | 0,514       | 0,174         |
| 50,50000   | 0,419       | 0,125         |
| 56,50000   | 0,352       | 0,077         |
| 60,50000   | 0,302       | 0,041         |
| 65,50000   | 0,212       | 0,019         |
| 70,50000   | 0,134       | 0,011         |
| 81,00000   | 0,050       | 0,002         |
| 95,00000   | 0,000       | 0,000         |

**Şekil 1.** ROC Analizi**Şekil 2.** ROC eğrisinin anlatımı

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center grubunun sentinel lenf nodu için tahmin nomogramı değerleri (hastalarımız için) ile sentinel lenf nodu patoloji sonuçlarımız istatistiksel olarak ilişkili olduğunu gördük ( $p < 0.0001$ ). ROC curve eğrisinin altında kalan alan 0.749 olarak bulunmuştur. Bu değer MSKCCSLN tahmin nomogramının bizim hasta grubumuz için kullanışlı olduğunu göstermektedir ( $p < 0.0001$ ).

## TARTIŞMA

Aksiller lenf nodu diseksiyonunun cerrahi morbiditelerinden kaçınmak için SLNB aksilla evrelemesinde standart prosedür hale gelmiştir. Fakat tek başına SLNB'nin de morbiditeye sebep olduğu bilinmektedir (8).

Birden çok klinikopatolojik prognostik faktörün değerlendirilmesini içeren ve SLN metastaz riskini hesaplayan MSKCC nomogramı, SLNB'nin yapılmasının gerekli olup olmadığı hakkında hem hekimlere hem de hastalara yararlı bilgiler sunmaktadır. Çin popülasyonunda yapılmış olan bir çalışmada MSKCC nomogramının kullanılabilir olduğu vurgulanmıştır (8).

Yaş, tümör boyutu, tümör tipi, lenfovasküler invazyon, tümör lokalizasyonu, multifokalite, östrojen reseptör ve progesteron reseptör pozitifliği SLN metastazı ile ilişkili bulunmuştur (1). Klar ve ark. yapmış oldukları çalışmada ise tümör boyutu, tümör tipi, lenfovasküler invazyon, multifokalite, HER2 ve histolojik grade SLN metastazı ile ilişkili bulunmuştur (9). Pek çok çalışmada ise yaş, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon ve histolojik grade SLN metastazı için bağımsız risk faktörleri olarak belirtilmiştir (10). Bizim çalışmamızda yapılan logistik regresyon analizinde bağımsız risk faktörleri olarak lenfovasküler invazyon, yaş ve progesteron reseptör pozitifliği saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, Cody HS, III, Borgen PI, VanZee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node. A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3670–9.
2. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(4):297–05.
3. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3657–63.

MSKCC SLN tahmin nomogramının ROC eğrisinin altında kalan alan 0.749 olarak saptadık. Bu değer MSKCC SLN tahmin nomogramının bizim hasta grubumuz için kullanışlı olduğunu göstermektedir.

ROC eğrisinin tablolaştırılmış halinde ilk sütun nomogram değeri için seçilebilecek cut-off değerlerini vermektedir. Diğer iki sütunda ise tümör özelliklerini bildiğimiz ve nomogram değerlerini hesapladığımız hastaların SLNB yapıp yapmama kararını bu cut-off değerini gözeterek verirsek; bu cut-off değeri veya üstü değerlerde SLNB yaptığımızda nomogram kullanımının doğru pozitiflik ve yanlış pozitiflik oranlarını vermektedir. Pek çok çalışma MSKCC'nin prediktif değerinin %10'un altında olduğu olgularda aksiler cerrahiden kaçınılması gerektiği önerilmektedir fakat bu standardın klinik uygulanabilirliği sınırlıdır (8).

Bizim çalışmamızda da cut-off değeri %17.5 alındığında sensitivitesi %100 yanlış negatiflik oranı ise sentinel lenf nodunun yanlış negatiflik (skip metastaz) oranı ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

## SONUÇLAR

Şu an mevcut klavuzlar eşliğinde aksillanın evrelendirilmesinde SLNB vazgeçilmezdir. MSKCC SLN nomogramının kullanışlı olduğunu ve %17.5 cut-of değeri ile sentinel lenf nodu biyopsi ihtiyacı kalmadan hastanın aksiler lenf nodu negatif hasta olarak kabul edilip, hastanın evrelendirilebileceği ve agresif aksiler lenf nodu diseksiyonuna göre daha masum bir işlem olarak kabul edilen sentinel lenf nodu biyopsisinin gerek maliyet, gerekse muhtemel komplikasyonlarından kaçınılabileceği düşünülebilir. Bu konu ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

4. WilkeLG, McCallLM, PostherKE, WhitworthPW, ReintgenDS, LeitchAM, et. al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4): 491–00.
5. Lee AHS, Ellis IO, Pinder SE. Pathological assessment of sentinel lymph node biopsies inpatients with breast cancer. *Virchows Arch* 2000;436(2): 97-101.
6. Weaver DL. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: a practical academic perspective from America. *Histopathology* 2005; 46(6): 702-6.
7. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(10): 1140–51.
8. Qiu PF, Liu JJ, Wang YS, Yang GR, Liu YB, Sun X et al. Sentinel lymph node metastasis and validation study of the MSKCC Nomogram in breast Cancer Patients. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(11):1002–07.
9. Klar M, Foeldi M, Markert S, Gitsch G, Stickeler E, Watermann D. Good prediction of the likelihood for sentinel lymph node metastasis by using the MSKCC nomogram in a german breast cancer population. *Ann Surg Oncol* 2009;16(5):1136–42.
10. Patani NR, Dwek MV, Douek M. Predictors of axillary lymph node metastasis in breast cancer:A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2007;33: 409–19.

### **Sorumlu yazar**

Dr. Erdem Barış CARTI(Dr. Öğr.Üye.)  
Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı / AYDIN  
Tel:05053145789  
E –posta.erdemcarti@yahoo.com  
ORCID:0000-0002-7139-0339

Levent YENİAY(Prof.Dr.)ORCID:0000-0001-5790-798X  
Murat KAPKAÇ(Prof.Dr.) ORCID: 0000-0003-0282-2721