

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN
ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
DÖRDÜNCÜ CERRAHİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Op. Dr. Mehmet ALTINOK

AKSİLLA METASTAZI OLMAYAN MEME KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat KANLIÖZ

Ankara - 2002

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN
ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
DÖRDÜNCÜ CERRAHİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Op. Dr. Mehmet ALTINOK

**AKSİLLA METASTAZI OLMAYAN
MEME KANSERLİ HASTALARDA
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat KANLIÖZ

Ankara - 2002

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Materyal Metod	30
Bulgular	32
Tartışma	36
Kaynaklar.....	43

GİRİŞ

Bu retrospektif çalışmada hastanemizde opere edilen aksillaya metastaz yapmamış meme kanseri serisinde beş yıllık takip sonucunda uzak metastaz ve sağkalımı etkileyebilecek prognostik faktörlerin değerlendirmesini yapmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER

Meme kanseri tanısı hem hasta, hem de hekim için bir çok soruyu beraberinde getirmektedir. Ancak, doğal seyri çok değişken olan meme kanserinde nüks riskini hesaplayabilmek ve kötü seyirli hasta altgruplarını belirlemek için biyolojik işaretleyicilere ihtiyaç vardır.

Tanı veya cerrahi sırasında mevcut olup adjuvan tedavi yapılmadığı durumda hastaliksız ve genel sağkalım ile ilişkili bulunan her türlü ölçüm **prognostik faktör** olarak adlandırılır. Yaş, menapoz durumu ve etnik yapı gibi demografik özellikler, tümör büyüklüğü, aksiller lenf bezi durumu ve patolojik alt tip gibi tümör özellikleri, onkojenler, tümör supresör genler, büyüme faktörleri ve proliferasyon ölçümleri gibi biyolojik işaretleyiciler olası prognostik faktörlerdir. Prognostik faktörler bir tümörün doğal seyrini önceden belirlemek amacıyla da kullanılabilir. Belirli bir tedaviye yanıtı veya yanıtızsızlığı önceden gösteren ölçümlere ise **prediktif faktör** denir. Tümörün östrojen reseptör durumu hormonal tedaviye yanıtı belirleyen bir prediktif faktör örneğidir.

Kısa süre öncesine kadar aksiller lenf bezi negatif meme kanserli hastalara prognozun iyi olduğu gerekçesi ile cerrahi sonrası sistemik tedavi verilmiyordu. Aksiller lenf bezi negatif hastalarda adjuvan tedavinin yararını gösteren bazı randomize çalışma sonuçlarına ve Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group tarafından yapılan metaanalize dayanarak bazı hekimler tarafından tüm hastalara sistemik tedavi önerilmeye başlandı (1,2,3). 1991'de National Cancer Enstitüde (NCI) Consensus toplantısında primer meme kanserli kadınlarda klinik sonuçların değişken olduğu, ancak standart prognostik faktörler olarak tanınan lenf bezi tutulumu, tümör büyüklüğü ve histopatoloji dışında diğer yeni prognostik faktörlerin klinik yararı olmadığı bildirildi (4). Günümüzde prognostik faktörlerden bazı klinik

durumlarda yarar beklenmektedir: 1.Prognozu çok iyi olup lokal tedavi sonrası sistemik tedaviden yarar görmeyecek hastaların tanımlanması, 2.Prognozu çok kötü olup daha agresif tedaviye ihtiyaç duyulan hastaların belirlenmesi ve 3.Lokal tedavi sonrası hangi hastanın hangi tür tedaviden yarar göreceğinin bilinmesi.

MEME KANSERİNİN DOĞAL SEYRİ

Meme kanserinin klinik davranışı uzun bir doğal seyir ve heterojenite ile karakterizedir. Meme kanseri tanısı konan hastalar uzun süre metastaz riski taşırlar ve hastalıkta 'iyileşmenin' tanımı sorundur. Meme kanserinde büyüme modelleri tanımlanmıştır; ancak bunlar tartışmalıdır.

Tedavi edilmemiş meme kanserinin doğal seyri ortaya konduğunda, tedavinin etkinliği hakkında karar verilebilecek bir temel elde edilebilir. Böyle bir seri Middlesex hastanesi kaynaklı olup 1805-1933 yılları arasında takip edilmiş 250 hastadan oluşmuştur (5). Hastaların %74'ü evre IV, %23'ü evre III, sadece %2'si evre II hastalıkla, %7'si belirtilerin ortaya çıkmasından sonra 6 ay, %39'u bir yıl içinde başvurmuştur. Belirtilerin başlamasından itibaren medyan sağkalım 2.7 yıl olup hastaların %18'i 5 yıl, %4'ü 10 yıl yaşamıştır. NCI tarafından derlenmiş sağkalım sonuçlarında tedavi edilmemiş hastalar incelenmiş ve sonuçları meme kanserinin doğal seyri uzun, heterojen bir hastalık olduğunu düşündürmekte, klinik olarak tanımlanabilen yüksek ve düşük yıllık ölüm tehlikesi taşıyan hasta altgrupları olduğunu göstermektedir.

Meme kanserli hastaların prognozlarının ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde sağkalım eğrilerinin iyi anlaşılması önemlidir (6). Genel olarak,10 yılın sonunda tedavi edilmiş olan hastaların sağkalım eğrisinin eğimi sığlaşır (*inflection point*). İyileşmenin gösterilmesi için bu hastaların 10 yıldan fazla takibi gereklidir. Uzun süreli takip ile hastalığın virülansı ve metastaz yapma potansiyeli ayırt edilebilir (2). Virülans metastazların ortaya çıkma veya ölüm hızı ya da oranı, **metastaz potansiyeli** ise metastazın ortaya çıkma olasılığıdır. Yeni

tedavilerle sağkalım eğrisinin erken bölümünde oluşan olumlu gelişmeler her zaman "inflection point" ötesinde eğriyi etkilememektedir; erken dönemde gösterilen sağkalım avantajları prematür ve yanlış yönlendirici olabilir (6).

MEME KANSERİNDE İYİLEŞME

Meme kanserinde iyileşmenin tarifi karmaşıktır. En sık kullanılan kavram istatistik iyileşmedir; bir hasta grubunda ölüm hızı, aynı yaş ve cins dağılımına sahip normal nüfusun tüm nedenlerden ölüm hızına eşit olduğundan hastalar istatistik olarak iyileşmiş sayılır. Bir birey için klinik iyileşme hastalığın tamamen ortadan kalkması anlamını taşır; bir grubun uzun süreli takipte meme kanserinden ölüm riski, genel nüfusta aynı yaş grubundaki kadınlardan farksız olduğunda, o grupta klinik iyileşme söz konusudur. Bir birey için kişisel iyileşme meme kanseri belirtileri olmadan yaşamak ve başka nedenle ölmek olarak tanımlanır.

Meme kanserli hastalarda istatistik iyileşmeyi değerlendiren çalışmaların tümü devam eden bir mortalite riski olduğunu göstermiştir (7).

İstatistik iyileşme gösterilememekle birlikte, çalışmaların birinde hastaların önemli bir bölümünde (%26) kişisel iyileşme elde edildiği görülmektedir (7). Rosen ve ark. tümör 1 cm.nin altında olan kadınlarda kişisel iyileşme oranını %80, 1.1-2 cm. arasında olanlarda %70 bulmuştur (8).

MEME KANSERİNİN BÜYÜME HIZI

Collins ve ark. meme kanserli hastada tümör ikilenme zamanını 28-164 gün olarak bulmuşlardır (9). Tek bir malign hücrenin 1cm.lik çapa ulaşması 8 yıl almaktadır. Mammografik olarak tanı konabilme ile klinik tanı konabilme arasındaki süre tarama programlarından saptanabilmektedir ve çeşitli çalışmalarda 1.3-2.4 yıl arasında bulunmuştur (10). Tümör çapında büyüme hücre siklus süresi, proliferen olan

hücre sayısı(büyüme fraksiyonu) ve bölünen hücrenin tümör kitlesine katkıda bulunma olasılığına (hücre kayıp faktörü) bağlıdır (11). Meme kanserinin büyüme fraksiyonu %5, hücre kayıp faktörü ise %75 civarındadır; yani tümörün büyük kısmı bölünmeyen hücrelerden oluşmaktadır. Bu bilgilerin ışığı altında tümör çapında ikilenme tümör agresifliğinin sadece kaba bir göstergesi olarak yorumlanmalı ve onkogenез ile klinik kanser arasında geçen süreyi hesaplamada kullanılmamalıdır.

MEME KANSERİNDE EVRELEME

Meme kanserli hastalar hekime başvurduklarında hastalıklarının yayılımları bakımından birbirlerinden farklılık gösterir. Evreleme, hastaları hastalıklarının yayılma derecesine göre gruplara ayırma işlemidir. Böylece gerek tedavi planının yapılmasında gerek prognoz tayininde ve gerekse tedavi için uygulanan çeşitli yöntemlerin etki farkını ortaya koymada en güvenli yoldur.

Evreleme ya radyolojinin de eşlik edebileceği klinik bulgulara göre (klinik evreleme) ya da ameliyatla çıkarılan dokuların histolojik- histopatolojik durumlarına göre yapılır.

Klinik evreleme için kullanılan sistemlerden en eskisi Manchester sistemidir. 1940 yılında ortaya konmuştur. Columbia sistemi 1943'te kullanılmaya başlanmış, 1969 yılında yeniden düzenlenmiştir. Gerek Manchester sisteminin gerekse Columbia sisteminin uygulanması birkaç merkezle sınırlı kalmıştır. Günümüzde, hemen her yerde Union International Centre Cancer (UICC) ve American Joint Commite on Cancer'nin (AJCC) biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, koltuk altı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir.

Bu verilere göre evre grupları Tablo 1. de belirtilmiştir.

Tablo 1: TNM sistemi

Primer Tümör T

- T_x : Primer tümör değerlendirilemeyebilir.
- T₀ : Primer tümör bulgusu yok.
- T_{is} : Tümör bulgusu olmayan Paget hastalığı, İn situ tümör.
- T₁ : Tümör 2 cm veya daha küçük.
T_{1a} : Tümör 0.5 cm veya daha küçük.
T_{1b} : Tümör 0.5 cm'den büyük, 1 cm'den küçük.
T_{1c} : Tümör 1 cm'den büyük, 2cm'den küçük.
- T₂ : Tümör 2 cm'den büyük fakat 5 cm'yi aşmamış.
- T₃ : Tümör 5 cm'yi aşmış.
- T₄ : Tümörün boyutu ne olursa olsun deri ya da toraks duvarına ulaşmış.
T_{4a} : Toraks duvarına ulaşmış
T_{4b} : Meme derisinde ödem, ülserasyon, tümörlü memede ek deri lezyonu.
T_{4c} : T_{4a} + T_{4b}
T_{4d} : Enflamatuar kanser.
- Paget hastalığında kitle varsa T'yi kitlenin büyüklüğü tayin eder.
T ölçümünde tümörün en büyük boyutu gözönüne alınır.

Bölgesel Lenf Bezleri : N

- N_x : Bölgesel lenf bezleri değerlendirilmeyebilir. (örn. daha önce çıkarılmıştır.)
- N₀ : Bölgesel lenf bezi metastazı yok.
- N₁ : Aynı taraf koltuk altında bir yada daha fazla mobil lenf bezinde metastaz.
- N₂ : Aynı taraf koltuk altında bir yada daha fazla lenf bezinde metastaz; fakat bu lenf bezleri birbirlerine ya da etraf dokulara yapışık.
- N₃ : Tümörün bulunduğu taraftaki mammaria interna lenf bezi grubuna metastaz.

Uzak Metastazlar :M

- M_x : Uzak metastazların varlığı değerlendirilemeyebilir.
- M₀ : Uzak metastaz yok
- M₁ : Uzak metastazlar var.

Supraklaviküler lenf bezlerindeki metastazlar uzak metastaz olarak nitelenir.

- Enflamatuvar kanserler Evre III B olarak kabul edilir.
- Aynı memede aynı anda birden fazla tümör varsa T için en büyüğünün boyutu alınır.
- Her iki memede aynı zamanda tümör varsa, her meme ayrı ayrı evrelenir.
- Deri ya da meme başı retraksiyonunun olup olmayışı durumu değiştirmez.

Günümüzde meme kanserinde prognozu belirleyen en önemli kriter koltuk altı lenf bezlerinin durumudur. Klinik muayene ile lenf bezleri hakkında karar vermek hem yanlış pozitiflik, hem de yanlış negatiflik bakımından %30 yanlış ile gider. Daha da önemlisi tümörle tutulu lenf bezlerinin sayısı, tümörün lenf bezi içindeki boyutu, tümör hücrelerinin lenf bezinin kapsulünü aşıp aşmaması gibi ayrıntılar da hem prognoz yönünden, hem de cerrahi girişim sonrası seçilecek adjuvan tedavi yöntemini belirleme açısından gözönüne alınır.

Patolojik evrelemede T ve M klinik evrelemeden farklılık göstermez. Lenf bezlerinin durumu ise aşağıdaki gibidir.

pN_x : Bölgesel lenf bezi metastazı değerlendirilemeyebilir.

pN₀ : Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

pN₁ : Aynı tarafta bir ya da daha fazla mobil lenf bezi metastazı.

pN_{1a} : Metastazlar mikrometastazdır. (Hiçbiri 0.2 cm'den fazla değil)

pN_{1b} : Bir ya da daha fazla lenf bezinde metastaz; bunlardan herhangi biri 0.2 cm'den büyük.

pN_{1c} : 1-3 lenf bezinde metastaz mevcut; herhangi bir metastazın boyu 0.2 cm'den büyük.

pN_{1d} : 4 ya da daha fazla lenf bezinde metastaz; bunlardan biri 0.2 cm'den büyük fakat hepsi 2 cm'den küçük.

pN_{1e} : Lenf bezi metastazı bezin kapsülünün dışına çıkmıştır; fakat boyu 2 cm'den küçüktür.

pN_{1f} : Lenf bezindeki metastazın boyutu 2 cm veya daha büyüktür.

pN₂ : Aynı taraftaki metastazlı lenf bezleri birbirlerine ya da etraf dokulara yapışmıştır.

pN₃ : Aynı taraftaki bir yada daha çok mammaria interna lenf bezlerine metastaz.

- Ölçü en büyük boyuta göre verilir.

TNM sistemindeki sık sık yapılan değişiklikler ve buna rağmen yapısındaki karmaşıklık, ayrıca tedavi biçimini seçmede belirgin bir yol gösterememesi, bu sistemin de yarar ve kullanımını sınırlamaktadır.

Pratikte bir çok klinisyen tümör boyutu ile koltuk altı lenf bezlerini metastaz yok; 1-3 lenf bezi pozitif; 4-9 lenf bezi pozitif; 10'dan fazla lenf bezi pozitif şeklinde kullanmaktadır. Tablo 2'de meme kanserinin evrenmesi görülmektedir.

Tablo 2: TNM'ye göre evreleme

Evre 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Evre I	T ₁	N ₀	M ₀
Evre IIA	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
Evre IIB	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Evre IIIA	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
Evre IIIB	T ₄	N (Herhangi)	M ₀
	T (Herhangi)	N ₃	M ₀
Evre IV	T (Herhangi)	N (Herhangi)	M ₁

HİSTOLOJİK TİPLER

Tablo 3.de görüldüğü üzere, meme karsinomlarında öncelikle tümörün invaziv olup olmadığı (duktus ve lobuluslar içerisinde sınırlı ya da bunların dışındaki stromaya invaze) belirtilir. Ayrıca, duktal ve lobüler olmak üzere iki major grup ayırđedilir. Duktal ve lobüler deyimleri genellikle düşünöldüğünün aksine tümörün kökenini değil histopatolojik görünümünü yansıtmaktadır (12).

Tablo 3: Meme tümörlerinin histopatolojik sınıflaması

I.EPİTELYAL TÜMÖRLER

A. Benign

1. İntraduktal papillom
2. Meme başı adenomu
3. Adenom
 - a. Tubuler
 - b. Laktasyon

B. Malign

1. Noninvaziv
 - a. İntraduktal (insitu duktal) karsinom
 - b. İnsitu lobüler karsinom
2. İnvaziv
 - a. İnvaziv duktal karsinom
 - b. İntraduktal komponenti baskın invaziv duktal karsinom
 - c. İnvaziv lobüler karsinom
 - d. Müsinöz karsinom
 - e. Medüller karsinom
 - f. Papiller karsinom
 - g. Tubuler karsinom
 - h. Adenoid kistik karsinom
 - i. Sekretuar (Jüvenil) karsinom
 - j. Apokrin karsinom
 - k. Metaplastik karsinom

- Skvamöz tip
- İğsi hücreli tip
- Kartilaginöz ve osseöz tip

1. Diğerleri

3. Memebaşının Paget karsinomu

II. MİKST KONNEKTİF DOKU VE EPİTELYAL TÜMÖRLER

- a. Fibroadenom
- b. Filloides tümör (Sistosarkoma filloides)
- c. Karsinosarkom

III. ÇEŞİTLİ TÜMÖRLER

- a. Yumuşak doku tümörleri
- b. Deri tümörleri
- c. Hematopoietik ve lenfoid dokuların tümörleri

IV. SINIFLANDIRILAMAYAN TÜMÖRLER

V. MEME DİSPLAZİSİ / FİBROKİSTİK HASTALIK

VI. TÜMÖRE BENZER LEZYONLAR

- a. Duktal ektazi
- b. İnflamatuar psödötümör
- c. Hamartom
- d. Jinekomasti
- e. Diğerleri

I. NONİNVAZİV KARSİNOMLAR

1. İntraduktal karsinom (İnsitu duktal karsinom): İnsitu duktal karsinom (İSDK) deyimi heterojen bir lezyon grubunu ifade etmektedir (13). Bunların ortak özelliği malign karakterdeki hücrelerin ön planda duktuslar olmak üzere, membranla çevrili boşluklar içerisinde sınırlı proliferasyonudur. Değişik morfolojik türler arasında komedokarsinom, solid, kribriform ve mikropapiller tipte İSDK'lar en sık görülenlerdir. İSDK'larda sık olarak bu türlerden az ikisi bir arada görülür. Yukarıda

bahsedilen mikroskobik tiplerin terminal duktal-lobüler birimden köken aldığı kabul edilmektedir. Ayrıca, büyük duktuslardan köken alan papiller karsinomlar da İSDK'lar grubunda yer alır. Bundan başka, '*clinging carcinoma*' gibi tartışmalı ve 'apokrin', 'berrak hücreli' ve 'taşlı yüzük hücreli' gibi çok seyrek görülen İSDK türleri de mevcuttur.

2. İnsitu lobüler karsinom: İnsitu lobüler karsinom (İSLK) ilk kez 1941 yılında tanımlanmıştır (14). 1978 yılında iki ayrı grup sadece tedavi edilen hastalarının uzun süreli takiplerini yayınlamıştır (15,16). 'Lobüler neoplazi' olarak da adlandırılmaktadır (15). Meme karsinomlarının %0.3-0.8'ini oluşturur (17). Genellikle premenopozal kadınlarda görülür ve başka nedenlerden dolayı yapılan biopsilerde rastlantısal olarak ortaya çıkar. Yaklaşık %30-40 oranında bilateral, %70 oranında da multisentriktir (18). Lezyon genellikle subareolar ve periareolar yerleşim gösterir. Fibroadenom ve sklerozan adenozis odakları içerisinde görülebilir (19). Fibroadenom zemininde en sık görülen malignitedir (19). Mikroskobik olarak lobulusları doldurup genişleten, üniform, yuvarlak, genellikle küçük ve kohesiv olmayan hücrelerin solid proliferasyonu görülür. Hücre çekirdekleri yuvarlak olup normokromatik ya da hafif hiperkromatiktir. Genel olarak pleomorfizm ve nekroz yoktur. Çevre duktuslarda yüzey epitelinin altında sıklıkla aynı tür hücrelerin proliferasyonları görülür. Bu bulgu 'pagetoid yayılım' olarak adlandırılır ve kimi zaman, özellikle postmenopozal kadınlarda belirgin olan özelliktir (20). Ancak, prognostik bir önemi yoktur (18).

II. İNVAZİV KARSİNOMLAR

1. İnvaziv duktal karsinom: Memenin en sık görülen, ancak invaziv karsinomların diğer hiçbir kategorisine, yani özel tipler denen diğer histolojik tiplere uymayan malign tümördür. Bu nedenle özellik göstermeyen (NST:'no special type' veya NOS:'not otherwise specified') invaziv duktal karsinom (İDK) veya 'klasik İDK' gibi adlarla anılır. İnvaziv karsinomların yaklaşık %47-75'ini oluşturur (17). Rakamlardaki bu farklılık kullanılan morfolojik kriterlerin farklılıklarından dolayıdır.

Makroskopik özellikler: Tipik olgularda tümör düzensiz sınırlı, kesit yüzeyi sert, pürüzlü nitelikte olup çevre stromaya doğru ince uzantılar oluşturur. Sık olarak ince, sarı, tebeşir izi gibi çizgilenmeler görülür. Bunlar elastozise bağlıdır. Nekroz, kanama olabilir. Kistik değişim seyrek. Yüzeyde cilt, derinde de fasya ve pektoral kas invazyonu görülebilir. Dermal lenfatiklerin tutulumu cilde karakteristik 'portakal kabuğu' görünümü verir. Bazen de tümör iyi sınırlı, nodüler şekilli, kesit yüzeyi lobüler yapıda görülür. Tümör boyutu birkaç milimetre ile çok büyük boyutlar arasında değişkenlik gösterir.

Mikroskopik özellikler: Tümör hücreleri irili ufaklı gruplar, kordonlar, yuvalanmalar ve tek tek ya da küçük topluluklar halinde izlenir. Değişik derecelerde tubul ya da gland formasyonları bulunabilir. Tümör hücrelerinin şekil ve boyutları da değişkendir. Ancak invaziv lobüler karsinom hücreleri ile kıyaslandığında daha büyük, pleomorfiktir, nükleolusları daha belirgindir. Olguların yaklaşık %60'ında kalsifikasyon saptanır (21). Geniş alanlarda yoğun hyalen stroma içeren olgularda 'skiröz karsinom' deyimini kullananlar vardır. Yeterli örnekleme yapıldığında büyük bölümü duktal tipte olmak üzere insitu komponentin varlığı görülür. Tümör lenf ve kan damarlarında ve perinöral alanda invazyonlar oluşturabilir.

2. İnvaziv lobüler karsinom: Sıklığı çeşitli serilerde % 1-20 arasında bildirilmektedir (18,22). Rakamlardaki bu değişkenlik morfolojik kriterlerdeki farklılık nedeniyledir.

Makroskopik özellikler : Genellikle İDK'a göre çevre doku sınırları daha düzensiz tümörlerdir. Boyutları çok değişkendir. Bazan gözle görülür kitle oluşturmaz ve makroskopik tanı konamaz. Multifokalite, multisentrisite ve bilateralite sıklığı İDK'a göre yüksektir.

Mikroskopik özellikler: Tipik olan ve klasik tip olarak adlandırılan tipinde uniform, küçük hücreler stroma içerisinde tek tek veya diziler halinde görülür. Tümör hücrelerinin normal duktuslar çevresinde konsantrik dizilimi saptanır. Buna "hedef tahtası" görünümü adı verilir. Gland formasyonu yoktur. Hemen her olguda periduktal ve perivenöz elastozis görülür.

Bazı yazarların invaziv lobüler karsinom grubunda ele aldığı bazı varyasyonlar da mevcuttur: tübülobüler karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, histiyositoid karsinom vd.

3. Kombine invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinomlar: Kimi tümörlerde İDK ve İLK'a özgü morfolojik özelliklerin tartışmasız biçimde birarada bulunduğu görülür. Memenin hem duktal hem de lobüler karsinomlarının terminal duktal lobüler birimden köken aldığı genel olarak kabul edilmektedir.

4. Müsinöz karsinom: Genellikle postmenopozal kadınlarda görülür ve meme karsinomlarının yaklaşık %1-6'sını oluşturur (17). Çok yumuşak kıvamlı ve parlak jelatinöz özelliktedir. Saf müsinöz karsinomlar mikroskopik olarak soluk, amorf boyanan geniş müsin göllerinden oluşur.

5. Medüller karsinom: Elli yaşından küçük kadınlarda daha sık görülür (18). Makroskopik olarak iyi sınırlı, yumuşak kıvamlı, kesit yüzeyi homojen ve gri renkte tümörlerdir. Çevre dokuyu itercesine gelişirler. Nekroz ve kanama sıktır. Makroskopik olarak fibroadenom ile karışabilir.

6. Atipik medüller karsinom: Tümörün medüller karsinoma ait sinsiyal gelişim paterni ve sitolojik özelliklerini içeren ancak gland formasyonu gibi İDK'a özgü yapılar bulundurması, makroskopik olarak tümör sınırlarında düzensizlik ve infiltratif patern, lenfositik infiltrasyonun az oluşu yada bulunmaması ve intraduktal komponentin varlığı gibi klasik medüller karsinoma aykırı bulguları da içermesi durumunda kullanılan bir deyimdir.

7. İnvaziv papiller karsinom: Memenin papiller tümörleri genellikle insitu tümörlerdir. İnvaziv papiller karsinomlar çok seyrekdir. Postmenopozal kadınlarda görülür.

8. Tübüler karsinom: Meme karsinomlarının % 0.5-10'unu oluşturur.

9. Adenoid kistik karsinom: Seyrek görülen bir tümördür. Sıklıkla subareolar bölgede bir kitle tarzında ortaya çıkar.

10. Sekretuar karsinom (Jüvenil karsinom): Özellikle ilk üç dekatta ve seyrek görülen bir tümördür. Ancak, ileri yaşlarda da rastlanabilir. Makroskopik olarak iyi sınırlıdır.

11. Apokrin karsinom: Çok seyrek tümörlerdendir. Tümüyle apokrin tipte epitelden oluşur veya bu epitel baskın komponenttir.

12. Metaplastik karsinom: İDK türündeki meme karsinomu ile skuamöz, iğsi hücreli, osseöz ya da kondroid diferansiasyon alanlarının içiçe olduğu tümörlerdir.

13. Tübülolobüler karsinom: Fisher tarafından tanımlanmıştır (23). İLK'da tübüler yapıların varlığıyla karakterize ve bazı yazarlar İLK'un bir varyantı olarak kabul etmektedir.

14. Diğerleri:

a) Lipidden zengin karsinom: Köpüksü sitoplazmalı tümör hücreleri ile karakterizedir. Bu görünüm hücrelerin sitoplazmalarındaki nötral lipid içerikleri nedeniyledir (24).

b) Osteoklastik dev hücreler içeren karsinom: Seyrek görülürler. Makroskopik olarak iyi sınırlı, kanamalı, kırmızı-kahve renkte nodül yapısında görülür (25).

c) Nöroendeokrin diferansiasyon gösteren karsinomlar ve karsinoid tümör: Başka organların karsinomlarında olduğu gibi, meme karsinomlarında da nöroendokrin diferansiasyona ait histopatolojik, immünhistokimyasal yada ultrastrüktürel özellikler karsinomaya değişik oranda katılırlar yada tümör bütünüyle bu özellikleri taşır.

III. PAGET KARSİNOMU

Özel bir morfolojik tip olmayıp, karakteristik klinik özelliğe sahip bir tümördür. Meme karsinomlu hastaların %1-2'sinde görülür (26). Genellikle insitu

duktal karsinom ile ilişkilidir. Stromal invazyon da varolabilir. Meme başında kısmen krutlu egzematoid lezyon şeklinde görülür. Daha sonra areolayı tutabilir, ancak seyrek olarak birkaç santimetreyi geçebilir.

IV. İNFLAMATUAR KARSİNOM

Bunlar da Paget karsinomu gibi morfolojik tip değildirler. Memede ödem, hiperemi, hassasiyet ile karakterize tümörler için bu deyim kullanılır. Tümörün dermal lenfatiklere yayılımı bu görünüme neden olur. Ancak, dermal invazyon olmadan da inflamatuvar karsinom görünümü olabilir, ayrıca aksine dermal lenfatik tutulumuna rağmen bu görünüm oluşmayabilir (18).

GRADE

Tümörün çekirdek atipisi ile ilgili özelliklerine dayanan ve tubul formasyonunu ve bunun miktarını yansıtan derecelendirme sistemlerinin prognoz ile korelasyonu bilinmektedir. Bu derecelendirme sistemleri içerisinde iyi bilinenler Bloom ve Richardson, Black yöntemleri ile bunlardan birincisini modifiye eden Elston yöntemi ve her ikisini birleştirip modifiye eden Fisher yöntemidir (27,28).

Fisher ve ark.'nın kullandığı sistemde çekirdek değişiklikleri üçlü sistem ile I'den III'e kadar derecelendirilip bir nükleer grade, tümördeki tubul ve adenokistik yapıların miktarı yine I'den III'e kadar derecelendirip bir histolojik grade verilmektedir (28). Elston 'ın kullandığı sistemde ise tubul formasyonu, çekirdek pleomorfizmi ve mitoz sayıları ayrı ayrı 1 puandan 3 puana kadar derecelendirip, bu üç parametrenin puanları toplanmaktadır (29). Sonuçta 3-5 puan arası grade I, 6-7 puan arası grade II ve 8-9 puan arası grade III olarak değerlendirilmektedir. Fisher grubunun sistemi histolojik grade I olan grubun çok düşük, 3 olan grubun (yüksek grade) oldukça yüksek oranda yer almasına neden olmaktadır. Taşıdıkları bir ölçüdeki subjektiviteye rağmen gradeleme sistemleri çok iyi prognostik göstergelerdir.

RESEPTÖRLER

Steroid reseptörleri nükleer reseptörler ailesinin bir bölümünü oluştururlar, hormonla indüklenebilen transkripsiyon faktörleri olarak etki ederler ve ortak bir yapıları vardır (30,31). Glukokortikoid, östrojen, progesteron, androjen, retinoik asit, tiroid hormonu, vitamin D, mineralokortikoidler ve "*orphan*" reseptörleri vardır.

Östrojen/Progesteron reseptörü ölçümü meme kanserinde tedavi seçimini belirleme açısından standart hale gelmiştir. Endokrin tedaviden yarar görece hastaların seçiminde yardımcıdır. ER düzeyi tümörden tümöre farklılık gösterir (0-1000 fmol/mg protein). Bu reseptörlerin tümördeki varlıkları iyi prognoz ile korelasyon gösterir. Daha uzun hastalıklı sağ kalımlar vardır ve bu olgular hormon tedavisine yanıt verirler. Buna karşılık ER (-) / PR(-) tümörler daha agresif hastalıkla birlikte ve hormonal tedaviye yanıt iyi değildir. Tümörlerin yaklaşık %60'ı ER ve PR yönünden pozitifdir.(32)

ER ve PR nükleer proteinlerdir, çeşitli ölçüm metodları vardır (33). Birçok laboratuvar işaretli östrojen veya progesteron kullanarak "dextran-coated charcoal binding assay" yöntemini kullanmaktadır. Bu tekniğin iki önemli dezavantajı vardır: Birincisi, çok küçük doku örneklerinde ve sitolojik örneklerde yapılamaması, ikincisi ise endojen hormonlara bağlanan reseptörleri saptayamamasıdır. Yüksek doz östrojen veya tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda yalancı negatif reseptör sonuçları alınabilir (32).

İnsan ER veya PR'yi tanıyan monoklonal antikorların mevcudiyeti bu problemlerin bir kısmını ortadan kaldırmaktadır ve daha yaygın olarak kullanılmaktadır (33). Kantitatif enzim linked immunassay (EIA) basittir ve güvenilir sonuçlar verir. Küçük doku örneklerinde de uygulanabilir ve endojen hormon düzeyleri ile ilişkili değildir. EIA metodunun sonuçları geleneksel biyokimyasal assaylerin sonuçlarıyla korelasyon göstermektedir. İmmunhistokimyasal tetkikler reseptör antikorları kullanılarak geliştirilmiştir (33). Bu teknik sitolojik örneklerde, doku biopsilerinde ve parafin bloklarında kullanılabilir. Reseptör ekspresyonunda hücrel heterojeniteyi değerlendirmeyi de sağlar. İlk sonuçlar, bu tetkiklerin

geleneksel reseptör analizleri ile endokrin tedaviye yanıt gibi klinik parametrelerle korele olduğunu düşündürmektedir. Bir dezavantajı tetkikin semikantitatif olmasıdır, lamların değerlendirilmesi subjektiftir ve eğitimli bir histopatologu gerektirir. Endokrin tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgular içinde "cut-off" değerlerinin tanımlanması gerekmektedir (32) .

Östrojen hücre içine diffüze olarak proliferasyonu uyarmaktadır. Östrojen reseptörü içeren meme kanseri hücrelerinde reseptörler östrojeni bağlarlar. Oluşan kompleks , yeni mRNA'ların transkripsiyonunu aktive etmek için spesifik genlerin "*destekleyici*" bölgelerine bağlanır.

Reseptörler tamoksifen gibi antiöstrojenlere bağlandığı zaman büyümei "*destekleyen*" genlerin transkripsiyonu bloke olur; diğer genler ise tamoksifen tarafından aktive olabilir. Yeni "*transcribe*" edilen mRNA sitoplazmaya girer, ribozomlarda spesifik proteinlere "*translate*" edilir. Progesteron reseptörü gibi, östrojen tarafından indüklenen bazı proteinler hücrede spesifik metabolik olaylarda önemlidir. Östrojen tarafından indüklenen diğer proteinler hücre proliferasyonunu sağlayan olayları düzenler. Yakın zamandaki çalışmalar östrojen kontrolündeki meme kanseri hücrelerinin kendi büyüme faktörlerini üretebildiğini ve salgılayabildiğini göstermiştir. Bunlar meme kanseri hücrelerini veya çevresindeki stromal dokuları, otokrin veya parakrin mekanizmalarla uyarabilirler(34).

Yakın zamanda steroid reseptörlerinin ligand ile bağımsız aktivasyonları olduğunu da göstermiştir. Dopaminin ER ve PR'nin transkripsiyonel aktivasyonunu yaptığı, ancak glukokortikoid reseptörlerde bunu yapmadığı gösterilmiştir (35).

Yüksek ER düzeyleri postmenopozal olgularda görülür. Primer tümörlerde ER düzeyleri, özellikle organ metastazlarına göre daha sık olarak pozitiflik gösterir bunun nedeni ER (-) tümörlerin bu bölgelere daha fazla metastaz yapması olabilir. ER'nin mevcudiyeti, genellikle iyi tümör diferansiyasyonu, diploid DNA içeriği ve düşük S-faz fraksiyonu ile birlikte dir. Bu bulgular ER'nin prognostik önemini gösterebilir (32).

PROLİFERASYON ÖLÇÜMLERİ

Histolojik grade'leme sistemlerinin çoğunda mitotik indeks (Mİ) önemli bir yer tutmaktadır. Timidin işaretleme indeksi (Tİİ) ve bromodeoksiüridin (BrdU) gibi daha yeni yöntemler taze meme kanseri dokusunda çalışılmaktadır. Akım sitometrisi ile taze, dondurulmuş ve parafin dokuda hücre siklusunun çeşitli fazları saptanabilmektedir. Hücre düzenlemesini sağlayan p53, sikline bağımlı kinazlar, p21, p16.D-tipi siklinler ve retinoblastom geni (RB) gibi faktörler değerlendirilerek proliferasyon dolaylı olarak ölçülebilir. Bu ölçümlerde en önemli sorun yöntem standardizasyonunun olmamasıdır. Bazı belirleyiciler için birden fazla farklı duyarlılık ve özgünlükte antikor, bazıları için de birden fazla yöntem (immünohistokimya-İHK, enzimatik ölçümler vb.) mevcuttur. İHK güvenilir bir şekilde küçük arşiv materyallerine uygulanabilir; ancak tesbit yöntemlerinin farklılığı boyanmada farklılık yaratabilir ve zaten subjektif olan değerlendirmeyi daha da güçleştirebilir.

Mitotik İndeks (Mİ)

Mİ hematoksilin-eosin boyanmış parafin doku kesitlerinde ışık mikroskobu ile mitotik figürler sayılarak belirlenir. Proliferasyonun değerlendirilmesinde en eski, kolay, hızlı ve ucuz yöntemdir (36). Genellikle her büyük büyütme alanında mitoz sayısı olarak verilmekle birlikte tümör hücreliliğine, tümör hacmine ve alanına oranlanarak verildiği sistemler de vardır. Ancak, mitoz sayısının alandaki kanser hücresi sayısına bölünerek Mİ hesaplanması mikroskoplar arası alan farkını, tümör boyutunu ve hücreliliğini hesap dışı tutarak ölçümün daha objektif olmasını sağlar

Timidin İşaretleme İndeksi (Tİİ)

Tİİ tümör dokusunun işaretlenmiş timidin ile inkübe edilmesinden sonra otoradyografik olarak işaretlenmiş nükleusların sayılması yöntemiyle tayin edilir. Tanı sırasında hastalığın yaygınlığı, aksiller tutulum ve tümör büyüklüğünden

bağımsız, ancak steroid reseptör düzeyleri ile ters orantılıdır (37). Çalışmaların çoğunda yavaş proliferen olan tümörlerde nüksüz sağkalım avantajı olduğu gösterilmiştir .

Akım Sitometri ve S-faz Fraksiyonu

DNA akım sitometrisi taze dokuda, "frozen" biyopsi materyalinde, ince iğne aspirasyonu materyalinde veya parafin dokuda uygulanabilir.

Ki67

Ki67 sadece proliferen olan hücrelerde (geç G1, S, M, G2) bulunan bir nükleer antijene karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur (38). Taze ve donmuş meme dokusunda çalışılabilir. Ki67 ile boyanma tümör büyüklüğü, histolojik grade, vasküler invazyon ve aksiller lenf bezi tutulumu ile doğrudan, steroid reseptör statüsü ile ters ilişkilidir (39). Tİİ ile korelasyon iyi, S-fazı ve proliferen hücre nükleer antijeni (PCNA) ile ise kötüdür (40).

Proliferen Hücre Nükleer Antijeni (PCNA)

PCNA proliferen olan hücrelerde hücre siklusu boyunca bulunan bir DNA polimeraz ile ilişkili bir nükleer proteindir.

Proliferasyon Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Proliferasyon ölçümlerinin prognostik önemini karşılaştıran çok az çalışma vardır. Rose ve ark. formalinde tesbit edilmiş parafin dokuda büyüme fraksiyonunu 5 ayrı antikorla immünohistokimyasal olarak değerlendirmiş (MIB1, poliklonal Ki67, monoklonal Ki67, PC10, JCI), çalışma sonucunda konvansiyonel histolojik camlarda en iyi proliferasyon belirleyicilerin MIB1, poliklonal Ki67 olduğunu belirlemişlerdir (43). S-fazı fraksiyonu, Ki67 ve PCNA ölçümlerinin doğrudan karşılaştırıldığı bir

çalışmada en kuvvetli prognostik faktör S-fazı fraksiyonu olarak belirlenmiştir (41). Brown ve ark. ise hem S-fazı fraksiyonu, hem de Ki67 değerlerinin hastalık nüksü açısından prediktif değer taşıdığını, tümör büyüklüğü ile birleştirildiğinde prognostik önemin artabileceğini öne sürmektedir (42).

pS2

pS2 geni ilk kez östrojen uyarısı sonrası insan meme kanseri hücre serilerinde bulunmuştur (44). pS2 proteini işlevi bilinmeyen küçük (6450 kd) bir proteindir. Gen 21q kromozomuna klonlanmıştır; ekspresyonu ER'nün fonksiyonel durumunu yansıtıyor olabilir ve primer meme kanserinde hem prognostik hem de prediktif değer taşıyabilir (45). Çalışmalarda pS2 konsantrasyonu ile ER ve PR durumu arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır; ancak bu çalışmalarda nod tutulumu ve tümör büyüklüğü ile ilişki bulunamamıştır. Bir çalışmada, radyoimmünassay (RIA) yöntemiyle yüksek pS2 düzeyleri saptanan hastalarda tek ve çok değişkenli analizlerde daha iyi hastaliksız ve genel sağkalım saptanmıştır (45). Araştırmacılar pS2 ekspresyonunun meme kanserinin nüks etme veya metastaz geliştirme yeteneği ile ilişkili olmadığını, ancak nüks veya metastazın agresifliği ile ilişkili olduğunu öne sürmektedirler (46).

pS2, özellikle ER ve PR ile birlikte değerlendirildiğinde, hem primer hem de ileri meme kanserinde hormonal tedaviye yanıt açısından prediktif değer taşıyabilecektir.

Isı şok proteinleri "Heat shock proteins" (hsps)

Isı şok proteinleri çevresel (yüksek ısı, ağır metal, oksidantlara maruz kalma) ve fizyolojik (viral ve bakteriyel infeksiyonlar, inflamasyon, iskemi, sitostatikler) uyarılara yanıt olarak oluşur (47). Bazı hsps normal hücrede bulunur, diferansiyasyonun ve gelişimin değişik evrelerinde, hücre siklusu sırasında

ekspresyonları hormonlar tarafından düzenlenir. Hsps ailesinin üyeleri moleküler ağırlıkları ile tanımlanır (hsp27,hsp60,hsp70,hsp90,hsp100).

Hsps güçlü prognostik faktörler olmakla birlikte tedaviye yanıt açısından prediktif değer taşımaktadır. Ayrıca yeni tedavi stratejileri için yeni hedefler yaratabilir.

BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE RESEPTÖRLERİ

Memenin epitelyal hücreleri çeşitli hormon ve büyüme faktörleri tarafından etkilenmektedir. Bunların içinde en çok çalışılmış olanları tirozin kinaz büyüme faktörü reseptörleridir; tirozin kinaz reseptörleri hücre dışı ligand bağlayıcı yapıları ve hücre içi kinaz yapılarına göre altgruplara ayrılır. Tip I büyüme faktörü reseptörleri, memede bulunan ve meme kanseri gelişiminde rol oynayan bazı polipeptidleri içeren epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) ailesini içine alır. Bu ailenin üyeleri EGFR (c-erbB-1), HER-2/neu (c-erbB-2), HER-3 (c-erbB-3) ve HER-4 (c-erbB-4)'dür. HER-3 ve HER-4 yeni keşfedilmiş olup prognostik veya prediktif değerleri henüz belirlenmemiştir. Diğer büyüme reseptörleri ile de çalışmalar bildirilmiştir.

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörleri (EGFR)

EGFR 7q21 geni tarafından kodlanan 170-kd'luk bir transmembran proteindir. Meme epitelyal hücreleri üzerinde ve karaciğer gibi diğer dokularda normalde çok az miktarda bulunur. Primer meme kanserlerinin %35-60'ında EGFR ekspresyonu artmıştır. Hemen tüm çalışmalar EGFR ile steroid reseptör statüsü arasında ters bir ilişki bildirilmektedir, ER (-) veya PR (-) tümörlerde EGFR pozitifliği 2 kat fazladır. EGFR ile anormal p53 ekspresyonu ve angiogenesis faktörleri arasında korelasyon bildirilmiştir.

EGFR ile klinik seyir arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı derlemelerde 3000'den fazla sayıda hastada sonuç bildirilmektedir (48). Özetle, EGFR primer meme kanserinde muhtemelen önemli bir prognostik faktördür. EGFR'nin en iyi kullanım alanı tedavi hedefi olarak değerlendirilmiştir.

HER-2/neu(c-erbB-2)

HER-2/neu 17q21 kromozomunda yer alan 185 kd'luk bir glikoproteindir. Normal meme epitelyal ve mioepitelyal dokusunda düşük düzeyde eksprese olur. Son çalışmalar HER-2/neu ekspresyonunun çeşitli terapötik ajanlara direnç ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada tedavi almayan lenf bezi pozitif hastalarda klinik seyir ile ilişkisi yokken, adjuvan kemoterapi veya hormonal tedavi yapılan hastalarda HER-2/neu' nun hastalısız ve genel sağkalım açısından güçlü prediktif değer taşıdığı gösterilmiştir (49). Lenf bezi negatif hastaların CMF kemoterapisi veya takip arasında randomize edildiği bir diğer çalışmada, onkogen düzeyinin düşük olduğu hastalarda CMF ile nükse kadar geçen süre daha uzun, yüksek tümörlerde ise tedavi etkisiz bulunmuştur (50). Hem lenf bezi negatif, hem de lenf bezi pozitif hastalarda yapılan bir diğer randomize çalışma benzer sonuçlar vermiştir (51). Lenf bezi pozitif hastalarda CAF kemoterapisinin doz yoğunluğunu araştıran randomize bir çalışmada normal HER-2/neu düzeyleri olan tümörlerde doz yanıt ilişkisi bulunmazken, HER-2/neu ekspresyonu yüksek tümörlerde belirgin doz yanıt ilişkisi saptanmıştır(52). Klinik ve laboratuvar verileri HER-2/neu ile tedaviye direnç arasında ilişki göstermektedir.

TÜMÖR SUPRESÖR GENLERİ

p53

17p13 kromozomunda yerleşen p53 tümör supresör geni 53 kd'luk bir proteini kodlamaktadır. Bu gende değişiklikler meme kanseri de dahil bir çok habis hastalıkta en sık bulunan genetik değişikliktir (53). Mutasyonlar sonucu yapısal değişiklikler oluşur ve işlevi olmayan, ancak daha stabil bir nükleer protein üretilir. Mutant protein immunhistokimyasal yöntemle saptanabilen yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Buna ek olarak mutasyonlar "single-strand conformation polymorphism (SSCP)" gibi DNA'ya dayanan metodlarla da saptanabilir.

p53 ekspresyonunda artış aksiller lenf bezi tutulumundan ve menopoz durumundan bağımsız, tümör büyüklüğü ile zayıf ilişkili, ancak DNA ploidi, proliferasyon ölçümleri, steroid reseptörleri ve nükleer grade ile yakından ilişkilidir (54). Lenf bezi negatif hastalarda p53'ün prognostik önemi kullanılan antikörlerin farklı olmasına rağmen tüm çalışmalarda gösterilmiştir (55).

nm23

Primer meme kanserli hastalarda bazı çalışmada nm23 mRNA ekspresyonu ile uzun hastaliksız ve genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (56).

İNVAZYON ÖLÇÜMLERİ

Katepsin D:

Katepsin D östrojenik aktiviteyi gösteren, insülin II reseptörü yoluyla büyüme faktörü gibi davranan , proteaz etkisi ile bazal membranı eriterek tümör invazyonunda rol oynayan bir glikoproteindir. Lenf bezi pozitif hastalarda yapılan bir çalışmada kanser hücresinde boyanmanın prognozla ilişkisi olmadığı buna karşılık

stromal elemanlarda boyanmanın daha kısa metastazsız sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmacılar stromal hücrelerin lokal invazyon ve metastaz gelişiminde anahtar rol oynadığını öne sürmüşlerdir.

Plazminojen aktivatör ve inhibitörleri:

Primer meme kanserinde uPA ve PAI-1 prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (57).

Laminin reseptörleri:

Laminin reseptörü endotel hücrelerinin bazal membranından kanser hücrelerinin geçmesini sağladığı düşünülen hücre yüzey proteindir. Laminin reseptör ekspresyonu lenf nodu tutulumu ve genç yaş ile ilişkili bulunmuştur (58).

Anjiyogenezis:

Deneysel çalışmalar tümör büyümesinin yeni kapiller damar oluşumuna, yani angiogenezise bağlı olduğunu göstermektedir (59). Tümöre bağlı neovaskülarizasyon Faktör VIII-ilişkili antijene karşı monoklonal antikör veya adhezyon molekülü CD31'i tanıyan monoklonal antikörle boyanma gibi değişik yöntemlerle saptanabilir. Mikrodamar sayısının lenf bezi durumu, tümör büyüklüğü, östrojen reseptör durumu, S-fazı fraksiyonu, c-erb-B-2 ekspresyonu ile karşılaştırıldığında hastalısız ve genel sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (60).

Vasküler invazyon

Vasküler invazyonun histolojik olarak değerlendirilmesinin histolojik grade, lenf bezi durumu, tümörün boyutu ve tipine ilave olarak güçlü prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir (61,62,63). Vasküler invazyonun artmış lokal nüks ve kötü prognoz taşıdığı tesbit edilmiştir (61,63,64). Gerçek vasküler invazyonla çevre stromadan malign hücre gruplarının artifisyel retraksiyonu karıştırılmamalıdır (63,64). Laminin ve tip 4 kollajen doku yarıklanmalarının gerçek vasküler yapılardan ayırmada faydalı olabilir. İyi bir fiksasyon bu artefakları minimale indirmektedir. Memede lenfatik kanalları kan damarlarından ayırmak oldukça zordur ve arasında ayırım yapmanın önemi tam aydınlatılamamıştır (63). En iyisi büyük kan damarları içinde belirlenebilen tümör embolisi olmadıkça küçük kapiller ve lenfatik ayırımı yapmamaktadır (62).

Lenfatik invazyon

İnfiltratif duktal karsinom çevresindeki veya içerisindeki stromada lenfoplazmositik infiltrasyonun prognostik değeri üzerinde durulması gereken bir konudur. Non-medüller invaziv duktal karsinomların yaklaşık %20'sinde medüller karsinomda görülen reaksiyonun ortadan yüksek dereceye kadar değiştiği gözlenir (65,66). Genç yaştaki hastalarda ve siyah ırkta daha sık görülür (67). Belirgin lenfoplazmositik infiltrasyon gösteren invaziv duktal karsinomlar hemen her zaman ER / PR negatiftir (68). Lenfatik tümör emboli varlığı kötü prognostik göstergedir. Lenfatik kanallar sadece endotelle çevrilidir, düz kas ve elastik doku içermez. İnvaziv duktal karsinomların %25'inde memenin ekstra tümöral alanlarında lenfatik tümör embolileri bulunur. Bunların çoğunda aksiller lenf bezi pozitiftir. Ancak lenfatik invazyonun hastanın prognozuna etkisi kesin belirlenememiştir. Lenf bezi negatif olanların %10-15'inde memedeki invaziv duktal karsinom odağının çevresinde lenfatik tümör embolisi tesbit edilmiştir. Lenfatik invazyonun olduğu lenf bezi negatif hastalarda prognozunda kötü olduğu bildirilmektedir (66,69,70,71).

Perinöral invazyon

Birçok organda yerleşen tümörlerin sinir çevresine invazyon yapabilme kapasitesi perinöral invazyon olarak adlandırılır. Memede belirgin ölçü ve sayıda sinir dokusu bulunmadığından memede perinöral invazyon nadir görülür. Tüm invaziv karsinomların %10'unda perinöral invazyon görülür. Çoğunlukla grade'i yüksek lenfatik tümör embolisi olanlarda daha fazla perinöral invazyon görülür. Fakat bağımsız prognostik bir faktör değildir (72).

Stromal reaksiyon

Bir çalışmada, tümör içinde ve periferinde lenfositik infiltrasyon belirgin olduğunda, histolojik grade'in yüksek olduğu, östrojen ve progesteron pozitifliğinin azaldığı bildirilmiştir (73). Ancak tümörde lenfatik infiltrasyonun prognostik önemi tartışmalıdır (74).

MULTİSENTRİSİTE VE MULTİFOKALİTE

Multifokalite, primer tümörün bulunduğu kadranda yada tümör çevresindeki dokuda primer tümöre 5 cm'den yakın tümör varlığını tanımlar. Multisentrisite ise tümörün bulunduğu kadranda başka bir kadranda primer tümöre 5 cm'den uzak tümör varlığını tanımlar (75,76). Prognozdan daha çok kısıtlı cerrahi yapılanlarda nüksün göstergesidir.

BİLATERALİTE

En sık invaziv lobüler ve tübüler meme kanserlerinde görülür. Kötü prognozla birlikte (76).

AKSİLLA NEGATİF MEME KANSERİNDE KEMOTERAPİ

1985'e kadar premenopozal aksilla pozitif hastalarda kemoterapi uygulanırken, premenopozal aksilla negatif hastalara adjuvan kemoterapi uygulanması tavsiye edilmemekteydi. Postmenopozal hastalarda da aynı öneriler vardı. Bunun en önemli nedenleri; araştırmacılar lokal tedavinin uygun prognoz için yeterli olduğunu düşünmekteydiler ve kemoterapi sonrası hematolojik malignitelerden çekinmekteydiler. Fakat 5 yıllık takiplerde lenf bezi negatif hastaların %15-30'unda nüks/uzak metastaz geliştiği, %12-20'sinin ise meme kanseri nedeniyle öldüğü gözlenmekteydi. 1989 yılında lenf bezi negatif meme kanserinde adjuvan kemoterapinin etkisini araştıran üç çalışma yayınlandı. Bunlardan NSABP B-13 çalışmasında, 760 lenf bezi negatif, ER negatif hasta randomize edildi. Bir gruba 12 kür methotreksat, 5-florourasil verilirken diğer gruba kemoterapi uygulanmadı. Sekiz yıllık takip sonunda adjuvan kemoterapi uygulanan grupta hastalısız sağkalım premenopozal hastalarda %69'a karşı %56, postmenopozal hasta grubunda ise %81'e karşı %63 oranında sağkalım avantajı saptandı. NSABP B-14 sonuçlarına göre ise lenf bezi negatif, ER pozitif seride tamoksifen ve kemoterapinin sağkalımı artırdığını saptadı. NSABP B-20 çalışmasında ise lenf bezi negatif, ER pozitif tümörlerde tamoksifen ve tamoksifen+kemoterapinin karşılaştırılması yapılmıştır. 5 yıllık hastalısız sağkalımda %4'lük, toplam sağkalımda %2'lik fark saptanmıştır. Bu çalışmalardan sonra seçilmiş nod negatif hastalarda adjuvan kemoterapi uygulanmaya başlanmıştır (77). Şubat 2001'de yapılan 7. Primer meme kanseri adjuvan tedavisinde St. Gallen konsensus panelinde lenf bezi negatif hastalarda risk kategorileri yeniden tanımlanmıştır: Buna göre ER/PR pozitif ve Patolojik tümör boyutu ≤ 2 cm, grade I ve ≥ 35 yaş; üstü hastalar, düşük ve minimum risk kategorisinde sınıflandırılmıştır. ER / PR pozitif ve ilgili faktörlerden en az biri;(patolojik tümör boyutu >2 cm, ya da grade II-III, ya da <35 yaş) olan hastalar ise orta ve yüksek risk kategorisinde sınıflandırılmıştır. Endokrin cevaplı, lenf bezi negatif, minimal ve düşük riskli pre ve postmenopozal hastalarda; tamoksifen ya da tedavisiz izlem önerilmiştir. Orta ve yüksek risk grubunda ise;değişik kombinasyonlar öngörülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4: Aksilla negatif orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda tedavi protokolü

PREMENOPOZ	<ul style="list-style-type: none">• Over ablasyonu (veya GnRH analogu) ve tamoksifen +/- KT• KT ve tamoksifen (+/- over ablasyonu)• Tamoksifen• Over ablasyonu (veya GnRH analogu)
POSTMENOPOZ	<ul style="list-style-type: none">• Tamoksifen• Kemoterapi+ tamoksifen

Endokrin cevapsız hasta grubunda ise; tek başına kemoterapi önerilmiştir (78).

MATERYAL METOD

Sağlık Bakanlığı Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1993-1996 yılları arasında meme kanseri tanısıyla radikal mastektomi ve modifiye radikal mastektomi yapılan hastalar içinden histopatolojik inceleme sonuçlarına göre aksiller lenf bezlerine metastaz yapmamış olan 200 hasta ön çalışmaya alındı. Daha sonra hastaların dosya incelemeleri sonucunda 56 hastanın 5 yıllık takip sürecini aksattıkları tesbit edildi ve bu gruptaki hastalara mektup veya telefon ile ulaşılmaya çalışıldı, ulaşılan hastalar kontrole çağrıldı. Bu işlemler sonunda dosya bilgileri tam ve beş yıllık takipleri düzenli olan 150 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların ameliyat zamanındaki yaşları, tanı için yapılan ilk biopsi işlemi, patolojik inceleme sonucundaki tümör boyutu, tümörün histopatolojik tipi, grade'i, nekrozu, lenfatik invazyonu, vasküler invazyonu, nöral invazyonu, mononükleer hücre infiltrasyonu, multisentrisitesi, östrojen ve progesteron reseptör durumu, aksiller diseksiyon sonrası ayıklanan lenf bezi sayısı, yapılan operasyonun tipi ve tarihi, adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapi alıp almadığı kaydedildi.

Hastaların yaşları; 40 yaş ve altı ve 40 yaş üstü olarak 2 gruba, tümör boyutu; 2 cm'den küçük, 2-5 cm arası ve 5 cm'den büyük olarak 3 gruba, aksiller diseksiyon sonrası çıkarılan lenf bezi sayısı; 9 ve daha az, 10-15 adet, 16-20 adet, 21 ve daha fazla olmak üzere 4 gruba, histopatolojik olarak; duktal, lobüler, mikst ve diğerleri (müsinöz, tübüler vs.) olarak 4 gruba, histolojik grade'leri; I, II, III olarak 3 gruba, nekroz, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, nöral invazyon, mononükleer hücre (MNH) infiltrasyonu ve multisentrisite; var/yok şeklinde ikili gruplara, östrojen ve progesteron reseptörleri; negatif/pozitif olarak 2 gruba, tanı amaçlı ilk biopsi yöntemi; ince iğne aspirasyon biopsi (İİAB), insizyonel ve eksizyonel olarak 3 gruba,

yapılan cerrahi işlem; radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi olarak 2 gruba, adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapi; alıp almadığına göre ikişerli gruplara ayrılarak kaydedildi. Ayrıca hastaların lokorejional nüks, uzak metastaz gelişme zamanları ve ölüm zamanları ile birlikte kaydedildi. Değerler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Grupların uzak metastaz ve ölüm ile ilişkisi ki-kare ve fisher exact testi ile değerlendirildi. Multivaryans analiz prognostik faktörler arasında backward lojistik regresyon testi ile SPSS 10.0 hazır programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 49.32 ± 11.42 (min:26-max:76) idi. Çıkarılan ortalama lenf bezi sayısı 19.28 ± 8.34 (min:5-max:51) idi. Hastaların diğer özellikleri ve gruplara göre dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir. Hastaların 55'ine adjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Kemoterapi endikasyonu genellikle genç yaştaki ve tümör boyutu 5cm.den büyük tümörlü olgularda uygulanmıştır. Östrojen reseptörü pozitif hastalarda ise 5 yıl süresince tamoksifen verilmiştir. 5 yıllık takip süresinde 4 hastada lokal nüks, 15 hastada uzak metastaz gelişti. Uzak metastazlar yedi hastada akciğerde, altı hastada kemikte, iki hastada karaciğerde, bir hastada beyinde, bir hastada da overdeydi. Bunlar içinden 12'si 5 yıllık takip içinde öldüler.

Hasta gruplarında uzak metastaz gelişimi ve ölümler Tablo 6'da gösterilmiştir. Burada yapılan tek yönlü varyans analizi sonucunda nöral invazyon olan grupta, adjuvan kemoterapi ve adjuvan radyoterapi uygulanan hasta gruplarında uzak metastazın anlamlı olarak yüksek oranda olduğu, adjuvan kemoterapi uygulanan grupta ölüm oranının daha fazla olduğu gözlemlendi. Bu grupların multivaryans analizde incelenmesi ile elde edilen sonuçlar Tablo 7'de gösterilmiştir. Buna göre sadece nöral invazyon hem uzak metastaz gelişimine, hem de ölüme etkili bağımsız parametre olarak bulunmuştur. Daha genç yaşta ve daha büyük tümör boyutuna sahip hastalara adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulandığı için univariate analizde uzak metastaz ve ölüm oranları yüksek çıkmıştır. Adjuvan kemoterapi 40 yaş altındaki 32 hastanın 17'sine (%53.1), 40 yaş üzerindeki 118 hastanın 38'ine uygulanmıştır ($p=0.03$). Tümör boyutu 2cm.den küçük 44 hastanın 11'ine (%25), 2-5cm. lik tümörlü 90 hastanın 35'ine (%38.8) uygulanırken, 5 cm.den büyük 16 hastanın 9'una (%56.2) uygulanmıştır ($p=0.021$). Multivaryans analizde bu anlamlılığın kalkması kemoterapinin bu olumsuz faktörlerdeki etkiyi kaldırması olarak yorumlanabilir.

Tablo 5: Hastaların gruplara göre dağılımı

		N (%)
yaş	≤40	32 (21,3)
	>40	118 (78,7)
tümör boyutu	0-2cm	44 (29,3)
	2-5cm	90 (60)
	>5cm	16 (10,7)
toplam lenf bez	<10	16 (10,7)
	10-15	42 (28)
	16-20	34 (22,7)
	>20	58 (38,7)
histopatoloji	invaziv duktal	117 (78)
	invaziv lobüler	7 (4,7)
	mikst	10 (6,7)
	diğer	16 (10,7)
grade	I	10 (6,7)
	II	25 (16,7)
	III	5 (3,3)
	bilinmeyen	110 (73,3)
Nekroz		28 (18,7)
mononükleer hücre infiltrasyonu		47 (31,3)
lenfatik invazyon		6 (4,0)
nöral invazyon		5 (3,3)
vasküler invazyon		12 (8)
Multisentrisite		12 (8)
östrojen reseptörü	pozitif	32 (21,3)
	negatif	23 (15,3)
	bilinmeyen	95 (63,3)
ilk tanı	İİAB	3 (2,0)
	insizyonel	85 (56,6)
	eksizyonel	62 (41,3)
adjuvan kemoterapi		55 (36,7)
tamoksifen kullanımı		55 (36,7)
adjuvan radyoterapi		28 (18,7)
lokal nüks		4 (2,7)
uzak metastaz		15 (10)
Eksitus		12 (8)

Tablo 6: Gruplarda uzak metastaz ve ölüm oranları

	n	Uzak metastaz n	P	Ölüm n	p
Yaş	≤40	32	0.73	4	0.29
	>40	118		13	
Boyut	<2cm	44	0.43	3	0.24
	2-5cm	90		9	
	>5cm	16		3	
Toplam lenf bezi	<10	16	0.94	1	0.22
	10-15	42		4	
	16-20	34		4	
	>20	58		5	
Histopatoloji	İDK	117	0.82	10	0.57
	İLK	7		0	
	Mikst	10		1	
	Diğer	16		2	
Grade	I	10	0.37	0	0.37
	II	25		4	
	III	5		1	
	Belirsiz	110		10	
Nekroz	var	28	0.15	2	0.85
	yok	122		10	
Lenfatik invazyon	Var	6	0.47	1	0.42
	yok	144		14	
Vasküler invazyon	var	12	0.84	1	0.96
	yok	138		14	
Nöral invazyon	var	5	0.0001	1	0.34
	yok	145		11	
Mnh infiltrasyonu	var	47	0.55	4	0.87
	yok	103		9	
ER	pozitif	32	0.07	1	0.069
	negatif	23		4	
	belirsiz	95		10	
Multisentrisite	var	12	0.84	0	0.2
	yok	138		14	
Operasyon	MRM	93	0.46	5	0.13
	RM	57		7	
Kemoterapi	almış	55	0.002	4	0.025
	almamış	95		11	
Radyoterapi	almış	28	0.025	5	0.033
	almamış	122		7	
Tamoksifen	almış	55	0.048	4	0.80
	almamış	95		6	

Tablo 7: Multivaryans analiz sonuçlarına göre, uzak metastaz ve ölüme etkili parametreler

Parametre	Uzak metastaz için p	Ölüm için p
Yaş	0.63	0.21
Boyut	0.21	0.61
Toplam lenf bezi	0.52	0.31
Grade	0.12	0.24
Nekroz	0.38	0.27
Nöral invazyon	0.002	0.015
Mononükleer hücre infiltrasyonu	0.32	0.21
Östrojen reseptörü	0.17	0.08
Operasyon	0.40	0.13
Kemoterapi	0.09	0.41
Radyoterapi	0.26	0.53
Tamoksifen	0.76	0.79

TARTIŞMA

Aksiller lenf bezine metastaz meme kanserinde daha sonra gelişecek uzak metastazı gösteren en önemli parametredir. Aksiller diseksiyonun sağkalım üzerine olumlu etkisi olmadığı bilinmesine rağmen en önemli endikasyonu prognozu ve daha sonra uygulanacak adjuvan tedaviyi tespit etmektir. Fakat aksiller metastazı olmayan meme kanserli hastaların %10-15'i daha sonra gelişen metastazlarla kaybedilmektedir. 1980'lere kadar aksillada 4 ve daha fazla lenf nodunda metastaz varlığı adjuvan kemoterapinin endikasyonu iken, 1980'lerden sonra aksillada lenf nodu metastazı varlığı adjuvan kemoterapi endikasyonu oldu. 1990'lardan itibaren ise aksillada metastaz olmasa da prognostik faktörler değerlendirilerek çoğu vakaya kemoterapi uygulanmaya başlandı ve bu kemoterapi uygulamasının sağkalımı artırdığı gözlemlendi. Bu nedenle aksiller lenf bezlerinde metastazı olmayan hastaların daha sonraki tedavilerinin kararlaştırılmasında prognostik faktörlerin önemi arttı.

Tanı sırasındaki yaş: Hastanın yaş ve menopoz durumunun prognoza etkisi tartışmalıdır. Genç hastalarda klinik seyrin daha kötü (76-84), daha iyi (85,86) olduğunu veya yaş ile klinik seyir arasında ilişkinin olmadığını (87,88) ileri süren çalışmalar mevcuttur. Genç hastalarda meme kanserinin seyrini inceleyen iki çalışmada 35 yaş altında prognozun daha kötü olduğu ve yüksek grade, yaygın intraduktal komponent, lenfatik invazyon, lenf bezi pozitifliği, tümör büyüklüğü, hormon reseptör negatifliği, mononükleer hücre infiltrasyonu, S-fazı fraksiyonu ve p53 pozitifliğinde artış saptanmıştır (83,84). Bu iki çalışmada da çok değişkenli analiz sonucunda genç yaş bağımsız olumsuz parametre olarak bulunmuştur. Gajdos'un çalışmasında evre 0-III meme kanserli 35 yaş altı kadınlar daha ileri yaşlarla karşılaştırılmasında genç yaşlarda palpabl kitlenin, median tümör boyutunun, lenf bezi pozitifliğinin, kötü diferansiyasyonun, östrojen reseptör negatifliğinin, anöploidinin, S-phase'ın daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu

İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ve adjuvan kemoterapi uygulanmayan hastaların lokal nüks ve uzak metastaz oranları anlamlı olarak daha yüksektir (89).

Bizim serimizde de 40 yaş altında uzak metastaz ve ölüm oranları daha yüksektir. Özellikle birlikte analiz edildiğinde istatistiksel fark saptanmıştır.

Tümör boyutu: Aksiller lenf bezi metastazından sonraki en önemli prognostik parametredir. Tümör boyutu ile aksiller lenf bezi metastazı arasında direkt ilişki vardır (Tablo 8).

Tablo 8: Tümör boyutuna göre aksiller lenf bezi metastazı (%)	
Boyut	pozitif lenf bezi (%)
T0	0
T1a (<5mm)	3-5
T1b (6-10mm)	17
T1c (11-20mm)	28-32
T2 (21-50mm)	44-46
T3 (>50mm)	60-62
T4	92

Tümör boyutunun artması ile nüks ve uzak metastaz oranının arttığı ve sağkalımın azaldığı gösterilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Tümör boyutu ile sağkalım ilişkisi (91,92)

boyut	5 yıllık sağkalım(%)	
	Nod (-)	nod(+)
0.1-0.5cm	99	52
0.6-1.0cm	98	54
1.1-2.0cm	96	39
2.1-3.0cm	92	39
3.1-4.0cm	86	33
4.1-5.0cm	85	26
>5.0cm	82	21

Camp'in sadece T1-2 boyutundaki aksiller metastazı olmayan hastaları içeren serisinde boyutun sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. Tablodan da görüldüğü gibi aksiller metastaz varlığında tümör boyutu sağkalımı çok olumsuz etkilerken, aksiller metastazı olmayanlarda bu etki bu kadar belirgin değildir.

Bizim serimizde de 5cm.den büyük tümörlerde 5cm.den küçük tümörlere göre sağkalım daha düşük olmasına rağmen arada istatistiki anlamlılık yoktur.

Grade: Tümörün gradelemesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. En sık kullanılan yöntemler Bloom-Richardson ve Fisher'in önerdikleri gradeleme sistemleridir. Bizim hastanemizde Bloom-Richardson sistemi kullanılmaktadır. Patologlar arasında değerlendirme farklılıkları olmasına karşın pek çok çalışmada grade'in prognostik önemi gösterilmiştir (93) (Tablo 10).

Tablo 10: Lenf bezi (-) meme kanserinde gradelere göre 5 yıllık sağkalım (94)

grade	5 yıllık sağkalım(%)
grade I	86
grade II	68
grade III	64

Fisher iyi nükleer grade'de 5 yıllık sağkalımı %93, kötü nükleer grade'de %79 olarak bulmuştur (95). Bizim çalışmamızda hastaların çoğunda grade'leme yapılamamıştır. Bunun nedeni ise ilk biopsilerin büyük çoğunluğunun ve patolojik değerlendirmesinin başka merkezlerde yapılması ve bunlarda grade verilmemesidir. Bu olgular dışarıda tutulduğunda ise grade'in sağkalım ve uzak metstaz ile ilişkisi saptanamamıştır.

Lenf bezi sayısı: İlk kez Camp aksiller diseksiyon materyalinde sayılan lenf bezi sayısının 20'den fazla olmasının sağkalım için olumsuz prognostik öneme sahip olduğunu yayınlamıştır. Camp'in 290 vakalık T1-2 tümörlü serisinde aksiller diseksiyon materyalinde 20'den fazla lenf bezi sayılanlarda 5 yıllık sağkalım %84.7 iken, 20'den az lenf bezi sayılanlarda 5 yıllık sağkalımı %96.3 olarak saptamıştır. Multivaryans analizde lenf bezi sayısı tek başına prognostik önemde bulunmuştur. Buna neden olarak tümörden salgılanan sitokinlerin lenf bezlerini daha belirgin hale getirdiği, lenf bezine metastaz olmasa da daha kolay sayılabileceği ileri sürülmüştür. Kötü prognostik özelliğe sahip tümörlerde daha fazla sitokin salgılanmaktadır. Fakat daha sonra Moorman T1-2 tümörlü 911 hastayı içeren serisinde lenf bezi sayısı ile sağkalım arasında ilişki saptanamamıştır. Yine bu seride lenf bezi sayısı ile grade,

reseptör gibi kötü prognostik faktörler arasında da ilişki saptanamamıştır. Sosa çalışmasında da T1 tümörlü olgularda aksiller diseksiyonda çıkartılan lenf bezi sayısının sağkalıma etkisi karşılaştırılmıştır. Aksiller diseksiyonda 10'dan fazla lenf bezi çıkartılanlarda 5 yıllık sağkalım %86.2, 10 yıllık sağkalım %74.3 iken; 10 dan az lenf bezi çıkartılanlarda 5 yıllık sağkalım %75.7, 10 yıllık sağkalım %66.1 olarak bulunmuştur. Benzer bulgular 15'den az ve 15'den fazla lenf bezi çıkartılanlar karşılaştırıldığında da bulunmuştur (96).

Bizim çalışmamızda da aksiller lenf bezi sayısı ile sağkalım arasında bir ilişki saptanamamıştır. Gruplandırma 20'den az ve 20'den çok çıkartılan lenf bezi olarak yapıldığında da bir ilişki saptanamamıştır.

Östrojen reseptörü; Östrojen reseptörü pozitif olan olguların sağkalımı, östrojen reseptörü negatif olgulardan daha iyi olarak bulunmuştur. Çeşitli büyük serilerde 5 yıllık sağkalım farkı %8-10 arasındadır (Tablo 11).

Tablo 11: Östrojen reseptörü ile sağkalım ilişkisi				
Araştırmacı	5 yıllık hastalısız sağkalım(%)		5 yıllık sağkalım(%)	
	ER (-)	ER(+)	ER(-)	ER(+)
Fisher	66	74	82	92
Texas Health C.	64	76	75	84

Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliğindeki avantajın 5 yıldan sonra kaybolduğunu ileri süren çalışmalar da vardır (97).

Bizim çalışmamızda da östrojen/progesteron reseptör durumu ile sağkalım arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Lenfatik-vasküler invazyon; Peritümöral lenfatik ve damar invazyonu menopoz durumu ve tümör büyüklüğünden bağımsız olarak prognostik göstergedir. İnvazyonu olan grupların gradeleri olmayanlara göre daha kötüdür (98,99). Başka bir çalışmada ise 221 MRM yapılmış vakadan oluşan serinin incelenmesinde lenfovasküler invazyonu olanlarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım %60 iken olmayanlarda %90, 10 yıllık hastaliksız sağkalım ise %88'e karşılık %44 olarak bildirilmiştir. Ayrıca nüks riski invazyonda 5 kat fazladır (100). Rosen'in T2N0 hastaları incelediği 293 hastalık serisinde ise tümördeki lenfatik emboli ve kan damar invazyonunun 10 ve 20 yıllık sağkalıma etkileri ayrı ayrı incelenmiş fakat sağkalıma etkisi bulunamamıştır (101). Yine aynı araştırıcı aksilla negatif meme kanserlerinde eğer lenfovasküler invazyon varsa %32 oranında occult lenf bezi pozitifliği saptamıştır (102).

Bizim çalışmamızda da lenfovasküler invazyon ile sağkalım arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Nöral invazyon: Kötü prognostik kriter olduğu bilinmesine rağmen aksilla negatif meme kanserlerinin değerlendirildiği büyük serilerde sağkalıma etkisi araştırılmamıştır. Aksilla negatif olgularda nöral invazyon varlığında adjuvan kemoterapi önerilmiştir (103). Mc Cready postmenoposal hastalarda kısıtlı cerrahi sonrası lenfovaskülnöral invazyonun nüksü artırdığını göstermiştir (104). Yine aynı araştırıcı stage I-III hastalarda 20 prognostik faktörü değerlendirmiş lenfovaskülnöral invazyonun sağkalımı azalttığını bildirmiştir (105). Gebrim ise lenf bezi negatif hasta serisinde perinöral invazyonu ölen hasta grubunda %71.4 oranında saptarken yaşayan hasta grubunda %40 olarak bulmuştur (106). Bu çalışmalara karşılık, Mate evre I-II hastalarda perinöral invazyonun lokal eksizyon ve radyoterapi sonrası sağkalımı etkilemediğini, Roses ise T1N0M0'luk serisinde nöral invazyonun nükse etkisi olmadığını bildirmişlerdir (107,108).

Bizim çalışmamızda nöral invazyon olan grupta uzak metastaz daha fazla tesbit edilmiş olup istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Histolojik tipler; 1970'lerdeki çalışmalarda lobüler karsinomların invaziv duktal karsinomlardan daha kötü gidişli olduğu kabul edilirken günümüzde bu görüş terkedilmiştir. Lobüler ve duktal karsinomları karşılaştıran bir çalışmada her ikisinin de aynı yaş dağılımında, aynı anatomik yerleşim, büyüklük ve grade'de oldukları, lobüler karsinomda meme koruyucu cerrahi daha az uygulanmasına rağmen sağkalımda her iki tip arasında fark olmadığı saptanmıştır (109). Roses'in T2N0M0 olguları içeren 293 vakalık serisinde invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinom arasında sağkalım ve lokal nüks oranları arasında fark bulunmamıştır. Bu gruplar diğer tiplerin tümüyle (medüller, müsinöz, adenoid kistik, tübüler) karşılaştırıldığında 20 yıllık sağkalım invaziv duktal karsinomda %66, invaziv lobüler karsinomda %58 iken diğer tiplerde %76, 20 yılda nüks invaziv duktal karsinomda %34, invaziv lobüler karsinomda %42 iken diğer tiplerde %24 olarak bulunmuştur (110). Hutter ise mikst olmayan tiplerin mikst tiplere göre daha iyi prognoza sahip olduğunu saptamıştır (111).

Bizim çalışmamızda histolojik tip ile sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlılık tesbit edilemedi.

Sonuç olarak; aksillaya metastaz yapmamış meme kanserlerinde 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir. Tümör boyutu sağkalımı etkilememektedir. Diğer pek çok prognostik parametreden ise sadece nöral invazyonun anlamlı olarak uzak metastaz gelişimine etkisi vardır. Adjuvan uygulanan kemoterapi özellikle kötü prognostik faktör olduğu bilinen genç hastalarda ve büyük tümör boyutlu hastalarda uzak metastaz gelişimini engellemiş ve sağkalımı artırmış olabilir. Bu nedenle nöral invazyon varlığı da adjuvan kemoterapi endikasyonu olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1) Fisher B, Redmond C, Dimitrov NV, et al: *A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. N Eng J Med 1989; 320: 473-8.*
- 2) Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. *A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen receptor negative tumors. N Engl J Med 1989; 320: 479-505.*
- 3) Mansour EG, Gray R, Shatila AH, et al: *Efficacy of adjuvant chemotherapy in high risk node-negative breast cancer: an Intergroup study. N Engl J Med 1989; 320: 485-.*
- 4) *Consensus Development Panel: Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 11:1, 1992.*
- 5) Bloom H, Richardson W, Harrier Et *Natural history of untreated breast cancer (1805-1933).BMJ 2: 213, 1962.*
- 6) Harris J, Hellman S: *Observations on survival curve analysis with particular reference to breast cancer treatment. Cancer 57: 925, 1986.*
- 7) Brinkley D, Haybittel J: *Long term survival of women with breast cancer. Lancet 1: 1118, 1984*
- 8) Rosen P, Groshen S, Siago P,et al: *A long term follow-up stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. J Clin Oncol 7:355, 1989.*

- 9) Collins V, Loeffler R, Tivey H: Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol* 76: 988, 1956.
- 10) Walter S, Day N: Estimation of the duration of a preclinical diseases state using screening data. *Am J Epidemiol* 118: 865, 1983.
- 11) Tubiana M, Malaise E: Growth rate and cell kinetics in human tumors. In: Symington T, Carter RL, eds. *On scientific functions of oncology*. Chicago, Year Book, 1976: 126.
- 12) Wellings S.R., Jensen H.M., Marcum R.G.: An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesion. *JNC* 15:231-273, 1975.
- 13) Patchefsky A.S., Schwartz G.F., Finkelstein S.D. et al: Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 63: 731-741, 1989.
- 14) Foote F.W., Stewart F.W.: Lobular carcinoma insitu: A rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 17:491-495, 1941.
- 15) Haagensen C.D., Lave N., Lattes R., Bodian C: Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma insitu) of the breast. *Cancer* 42: 737-769, 1978.
- 16) Rosen P.P., Lieberman P.H., Braun D.W.Jr. et al: Lobular carcinoma insitu of the breast/ Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 2:225-251.
- 17) Tavassoli F.A.: *Pathology of the breast*. Appleton and Lange. Norwalk, Connecticut, 1992.
- 18) Rosai J: *Ackerman's Surgical Pathology* vol: 2 Eight edition, Mosby St. Louis, 1991
- 19) Page D.L., Anderson T.S.: *Diagnostic histopathology of the breast*. Churchill, Livingstone, 1987.

- 20) *Fechner R: Epithelial alterations in the extralobular duct of breast with lobular carcinoma. Arch Pathol 93:164-171, 1972.*
- 21) *Fisher E.R., Gregorio R.M., Fisher B. ve ark : The pathology of invasive breast cancer. Asyllabus derived from findings of the NSABP (protocol no:4) Cancer 36:1-85, 1975.*
- 22) *Martinez V., Azzopardi J.G.: İnvasive lobular carcinoma of the breast. Incidence and variants. Histopathology 3:467-488, 1979.*
- 23) *Fisher E.R., Gregorio R.M., Redmond C., Fisher B.: Tubulolobular invasive breast cancer: a variant of lobular invasive cancer. Hum Pathol 8: 679-683.*
- 24) *Ramos C.V., Taylor H.B.: Lipid-rich carcinoma of the breast. A clinicopathologic analysis of thirteen examples. Cancer 33: 812-819, 1974.*
- 25) *Akalın M., İlhan R., Tuzlalı S., İplikci A.: Osteoklastik dev hücreler içeren meme karsinomu (2 vaka nedeniyle). Türk Pathol Der 11:196-198, 1995.*
- 26) *Millis R..R., Hanby A.M., Girling A.C.: The breast."Diagnostic Surgical Pathology". ed. S.S. Stenberg. Vol 1, second edition, Raven Press, New York, 1994.*
- 27) *Bloom H.J.G., Richardson W.W.: Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer 9: 359-377, 1957.*
- 28) *Fisher E.R., Redmond C., Fisher B.: Histologic grading of the breast cancer. Pathol Anny 15: 239-251.*
- 29) *Elston C.W., Ellis I.O.: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of the histological grades in breast cancer. Experience from a large study with long term follow-up. Histopathology 19:403-410, 1991.*

- 30) Yamamoto KL. Steroid receptor regulated transcription of specific genes and gene networks. *Annu Rev Genet* 19: 209,1985,
- 31) Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 56: 335, 1989.
- 32) Fisher B., Osborne CK., Margolese R., Bloomer W. Neoplasms of the breast. In: *Cancer Medicine. 3rd edition* . Editors: Holland JF, III Frei E., Bast CR.Jr., Kufe W., Lea and Febiger, 1993, pp 1706.
- 33) Osborne CK.. *Receptor in Breast Diseases. 2nd Edition*. Editor by J Harris, S Helman, IC Henderson and D Kinne. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1990.
- 34) Osborne CK, Arteaga CL. Autocrine and paracrine growth regulation of breast cancer. *Clinical implications. Breast Cancer Res Treat* 15:3,1990.
- 35) Power RF, Mani SK, Codina J, Conneely OM, O'Malley BW. Dopaminergic and ligand-independent activation of steroid hormone receptors. *Science* 254:1636, 1991.
- 36) Clark GM: Prognostic and predictive factors. In: Harris JR, Lipman ME, Morrow M, Hellman S, eds. *Diseases of the Breast*. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 1996:461.
- 37) Silvestrini R, Daidone MG, Valagussa P, et al: Cell kinetics as a prognostic indicator in node-negative breast cancer. *Eur J Clin Oncol* 25:1165, 1989.
- 38) Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al: Production of mouse-monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 31:13, 1983.
- 39) Walker RA, Campeljohm RS: Comparison of monoclonal antibody Ki67 reactivity with grade and DNA flow cytometry of breast carcinomas. *Br J Cancer* 57:281, 1988.

- 40) Kamel OW, Franklin WA, Ringus JC, et al: Thymidine labeling index and Ki-67 Growth fraction in lesions of the breast. *Am J Pathol* 134:107, 1989.
- 41) Gasparini G, Boracchi P, Verderio P et al: Cell Kinetics in human breast cancer: comparison between the prognostic value of the cytofluorimetric S-phase fraction and that of the antibodies to Ki-67 and PCNA antigens detected by immunocytochemistry. *Int J Cancer* 57:822, 1994.
- 42) Brown RW, Allred DC, Clark GM, et al: Prognostic significance and clinical-pathological correlations of cell-cycle kinetics measured by Ki-67 immunocytochemistry in axillary node-negative carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 16:191, 1990.
- 43) Rose DSC, Maddox PH, Brown DC: Which proliferation markers for routine immunohistology? A comparison of five antibodies. *J Clin Pathol* 47:1010, 1994
- 44) Masiakowski P, Breatnah R, Bloch J, et al: Cloning of cDNA sequences of hormone-regulated genes from the MCF-7 human breast cancer cell line. *Nucleic Acids Res* 10:7895, 1982.
- 45) Foekens JA, Rio MC, Sequin P, et al: Prediction of relapse and survival in breast cancer patients by pS2 protein status. *Cancer Res* 50:3832, 1990.
- 46) SPyratos F, Andrieu C, Hacene K, et al: pS2 and response to adjuvant hormone therapy in primary breast cancer. *Br J Cancer* 68:394, 1993.
- 47) Ciocca DR, Oesterreich S, Chamness GC, et al: Biological and clinical implications of heat shock protein 27000(Hsp27): a review. *J Natl Cancer Inst* 85:1558, 1993.
- 48) Klijn JGM, Berns PMJ, Schmitz PIM, et al: Epidermal growth factor receptor (EGF-R) in clinical breast cancer: update 1993. *Endocr Rev* 1:171, 1993.

- 49) Tetu B, Brisson J: Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer: The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 73:2359, 1994.
- 50) Allred DC, Clark GM, Tandon AK, et al: Her-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of insitu carcinoma. *J Clin Oncol* 10:599, 1992.
- 51) Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al: Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 10:1049, 1992.
- 52) Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al: c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in woman with node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 330:1260, 1994.
- 53) Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al: p53 mutations in human cancers. *Science* 253:49, 1991.
- 54) Thor AD, Moore DH II, Edgerton SM, et al: Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: An independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 84:845, 1992.
- 55) Isola J, Visakori T, Holli K, et al: Association of overexpression of tumor suppressor protein p53 with rapid cell proliferation and poor prognosis in node-negative breast cancer patient. *J Natl Cancer Inst* 84:1109.
- 56) Hennessy C, Henry JA, May FE, et al: Expression of the antimetastatic gene nm23 in human breast cancer: an association with good prognosis. *J Natl Cancer Inst* 83:281, 1991.
- 57) Duffy MJ, Reilly D, McDermott E, et al: Urokinase plasminogen activator as a prognostic marker in different subgroups of patients with breast cancer. *Cancer* 74:2276, 1994.

- 58) *Castronovo V, Taraboletti G, Liotta LA, et al: Modulation of laminin receptor expression by estrogen and progestins in human breast cancer cell lines. J Natl Cancer Inst 81:781, 1989.*
- 59) *Folkman J: What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? J Natl Cancer Inst 82:4, 1990.*
- 60) *Horak ER, Leek R, Kenk N, et al: Angiogenesis assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies as indicator of node metastases and survival in breast cancer. Lancet 340:1120, 1992.*
61. *Bettelheim R, Mitchell D, Gusterson BA. Immunocytochemistry in the identification of vascular invasion in breast cancer. J. Clin. Pathol. 37: 364-366, 1984.*
62. *Miles rr, Hanby AM, Girling AC. The breast. Diagnostic surgical pathology Volume 1. Stenberg SS (ed.). New York, Raven press, pp:323-407, 1994.*
63. *Pinder SE, Ellis IO, Galea M, et all. Pathological prognostic factor in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long term follow-up. Histopathology 24: 41-47, 1994.*
- 64). *Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. Breast cancer research and treatment 22: 207-219, 1992.*
- 65) *Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, et al: The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from finding of the National Surgical Adjuvant Breast Project (No 4). Cancer 36:1, 1975.*
- 66) *Rosen PP, Sagio PE, Braun DW Jr, et al: Predictors of recurrence in Stage I (T1NOMO) breast carcinoma. Ann. Surg 193:15, 1981.*
- 67) *Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, et al: Breast carcinoma in woman 35 years of age or younger. Ann Surg 199:133, 1984.*

- 68) Contesso JC, Delarue J, Mouriesse H, et al: Correlation between hormone receptors and histological characters in human breast tumours. *Pathol Biol* 31:747, 1983.
- 69) Roses DF, Bell DA, Flotte TJ, et al: Pathologic predictors of recurrence in Stage I (TINOMO) breast cancer. *Am J Clin Pathol* 78:817, 1982.
- 70) Rosen PP: Tumor emboli in intramammary lymphatics in breast carcinoma: Pathologic criteria for diagnosis and clinical significance. *Pathol Annu* 18 (Pt: 2) : 215, 1983.
- 71) Nime F, Rosen PP, Thaler H, et al: Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1:25, 1977.
- 72) J.R.. Harris: *Breast Diseases*. Copyright 1987, by J.B. Lippincott Company. Chapter 7: 145-209, 1987.
- 73) Howat JMT., Barnes DM., Harris M. et al. The association of cytosol estrogen and progesterone receptors with histological features of the breast cancer and early recurrence of disease. *Br. J. Cancer* 1983; 47: 629-640.
- 74) Pupa SM., Bufalino R., Invernizzi AM. et al. Macrophage infiltrate and prognosis in cErb B-2 overexpressing breast carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 85-94.
- 75) Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology* 8 th. Ed. (Vol 2). St. Louis Mosby 1996; 1565-1660.
- 76) Tavassoli FA. *Pathology of the breast*. Norwalk Appleton-Large. 1999.
- 77) Shuster TD, Girshovich L, Whitney TM, Hughes KS. Multidisciplinary Care for Patients with breast cancer. *Surg Clin North Am.* 2000; 80: 505-529.

- 78) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-27.
- 79) Adami HO, Malaker B, Meirik O, et al: Age as a prognostic factors in breast cancer. *Cancer* 56:898, 1985.
- 80) Host H, Lund E. Age as prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 57:2217, 1986.
- 81) De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F et al: Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 341:1039, 1993.
- 82) Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, et al: The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:23, 1994.
- 83) Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al: Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 12:888, 1994.
- 84) Albain KS, Allred KC, Clark DM: Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 16:35, 1994.
- 85) Langlands AO, Pocock Jp, Keww GR, et al: Long-term survival of patients with breast cancer: a study of the curability of the disease. *Br Med J* 2:1247, 1979.
- 86) Ruqvist LE, Wallgren A: The influence of age on outcome in breast cancer. *Acta Radiol Oncol* 22: 289, 1983.
- 87) Wallgren A, Silfersward C, Hulthorn A: Carcinoma of the breast in women under 30 years of age: a clinical and histopathological study of all cases reported as carcinoma to the Swedish Cancer Registry 1958-1968. *Cancer* 40:916, 1977.

- 88) Hibberd AD, Horwood LJ, Wells JE: Long-term prognosis of women with breast cancer in New Zealand: study of survival to 30 years. *Br Med J* 286:1777,1983.
- 89) Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, et al. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 523-529
- 90) Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, et al. Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg.* 1995; 180: 700-704.
- 91) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63; 181-189, 1989.
- 92) Nemato T, Vana J, Bedwani RN, et al. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 45: 2917-2924, 1980.
- 93) Davies BW, Gelber D, Goldhirsh A, et al: Prognostic significance of tumor grade in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer* 58:2662, 1986.
- 94) Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR) an improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 64; 1914-1921, 1989
- 95) Fisher B, Redmond C, Fisher E, et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node-negative breast and bowel project protocol B-06. *J Clin Oncol* 6: 1076-1087, 1988

- 96) Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, et al. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 149
- 97) Raemaekers JM, Beex LV, Koenders AJ. Disease-free interval and ER activity in tumor tissue of patients with primary breast cancer: Analysis after long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 6: 123-130, 1985.
- 98) Clemente CG, Boracchi P, Andreola S, et al. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1396-1403.
- 99) Davis BW, Gelber R, Goldhirsch T, et al. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212-1218.
- 100) Lee A, De Lellis R, Silverman M, et al. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol.* 1990; 8: 1457-1465.
- 101) Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: A 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1650-1661
- 102) Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, et al. Occult axillary lymph node metastases from breast cancers with intramammary lymphatic tumor emboli. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 639-641
- 103) Olivotto IA, Bajdik CD, Plenderleith IH, et al. Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer. *N Engl J Med.* 1994; 330: 805-810.
- 104) McCready DR, Chapman JA, Hanna WM, et al. Factors associated with local breast cancer recurrence after lumpectomy alone: postmenopausal patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 562-7.

- 105) Mc Cready DR, Chapman JA, Hanna WM, et al. Factors affecting distant disease free survival for primary invasive breast cancer: use of a log-normal survival model. *Ann Surg Oncol* 200; 7: 416-26.
- 106) Gebrim LH, de Lima GR, Gianotti FO, et al. Prognostic value of histopathologic private characteristics of breast cancer. In patients with no axillary lymph node involvement. *Rev Paul Med.* 1994; 112: 522-8.
- 107) Mate TP, Carter D, Fisher DB, et al. A clinical and histopathologic analysis of the results of conservation surgery and radiation therapy in stage I and II breast carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 1995-2002.
- 108) Roses DF, Bell DA, Flotte DJ, et al. Pathologic predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 1982; 78: 817-820.
- 109) Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, et al. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast; presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg.* 1998; 186: 416-422.
- 110). Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: A 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1650-1661.
- 111). Hutter RVP. The influence of pathologic factors on breast cancer management. *Cancer* 1980; 46: 961-976.