

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**EVRE II MEME KANSERLİ HASTALARDA YENİ EVRELEME
SİSTEMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Hassen DAGHMOURA

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2006

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**EVRE II MEME KANSERLİ HASTALARDA YENİ EVRELEME
SİSTEMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Hassen DAGHMOURA

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Dr. Yusuf Alper KILIÇ

ANKARA

2006

TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitimim süresince deneyimlerini aktaran ve yol gösteren değerli hocalarıma, beraber çalıŐtıđım asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. Her zaman uzakta olsa bile sürekli beni destekleyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Hassen Daghmoura

ÖZET

Daghmoura H., Evre II meme kanserli hastalarda yeni evreleme sisteminin prognostik önemi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2006. Meme kanseri kadınlarda en sık ikinci ölüm nedenidir. Her sekiz kadından birinin yaşamı sırasında meme kanseri tanısı alacağı ve otuz kadından birinin meme kanseri nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir. Bu nedenle meme kanserine bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için hastalıkta erken tanı konulması, tedavisinin yapılması, cerrahi ve cerrahi dışı tedavi ve izleminin iyi planlanması önemlidir. Bu planlama da en önemli faktörlerden birisi hastalığın doğru evrelendirmektir. Evreleme konusunda dünyaca kabul görmüş sistemler bulunmakla birlikte, meme kanseri konusunda yapılan araştırmaların sonuçları evrelemeye dayalı tedavi ve takip protokollerini değiştirebildiğinden, evreleme sistemleri sürekli olarak güncellenmektedir. “American Joint Committee on Cancer”ın önerdiği evreleme sisteminde 2002 yılında yapılan değişiklikler ile belirli hastaların hastalık evresinde değişiklik olması ve tedavi planlarının değişmesi olasılığı gündeme gelmiştir. Bu çalışmada söz konusu evre değişikliğinin sıklığı ve tedavi planı üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Cerrahi girişiminden sonra en az 5 sene süreli takipleri olan evre II meme kanserli hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan değerlendirmede hastaların % 27.3’ünde yeni sisteme göre evre göçü olduğu ve evresi değişen hastaların da % 59’unda hastalığın lokal rekürens ya da uzak metastaz şeklinde kendini gösterdiği bulunmuştur. Bu nedenle evre göçünün anlamlı ve prognostik önemi olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada evre göçüne neden olan etkenler, düzey III lenf nodu tutulumu ve toplam metastatik lenf nodu sayısının 4 ve üzerinde olmasıdır. Evre göçünün T2 tümörü olan hastalarda daha sık olduğu, fakat tümör çapının rekürens gelişimi ile ilişkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Özellikle düzey III lenf nodu tutulumu ile rekürens arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca 40 yaşından önce tümör tespit edilen hastalarda rekürens daha sık olduğu bulunmuştur. Bu bulgularla evre göçünün tedavi planını değiştirebileceği ve prognostik öneme sahip olduğu ve düzey III lenf nodlarının eksiksiz örneklenmesinin evrenin doğru belirlenmesi ve rekürenslerin önlenmesi açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler : meme kanseri, evreleme, rekürens, prognoz

ABSTRACT

Daghmoura H., Prognostic significance of stage II breast cancer patients according to the new staging system, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in General Surgery, Ankara, 2006. In female breast cancer is the second most common cause of death. During the lifespan out of eight females one will be diagnosed as having breast cancer, and out of thirty one will die due to this disease. That is why to reduce the mortality and morbidity related to breast cancer, its early diagnosis, surgical treatment, medical treatment, and follow-up is crucial and should be well planned. While planning, among the prognostic criteria that one should deal with care is stage of the disease. Because the results of investigation done concerning breast cancer staging can change the treatment and follow up, breast cancer staging system is always subject to modification and revision. The previous breast cancer classification system proposed by the American Joint Committee on Cancer Staging has been revised in 2002 where the stage of some defined patients has been modified and therefore the treatment strategies too. In this study these changes made are analysed and their consequences if present has been investigated in relation with treatment plan and outcome. Surgically treated stage II breast cancer subjects whom were followed for at least 5 years postoperatively were included in this study. Results demonstrated that 27.3% of the patients whom were classified as stage II according to the old version of AJCSS are actually stage III according to the AJCS 2002, and what is more striking is that among these upstaged 59% of them had recurrence as local or distant metastasis. For this reason upstaging is a significant criterion and of prognostic importance. Factors responsible for upstaging are the presence of apical metastatic lymph nodes and the presence of more than three total metastatic axillary lymph nodes. Patients undergone upstaging with T2 tumors are more frequently affected, nevertheless the relationship between tumor size and recurrence was not significant. Most of the patients with apical lymph node metastasis have recurrent disease. Since upstaging can change the treatment strategy and prognosis, level III dissection should be carefully performed without missing any lymph nodes which can lead to a dramatic changes in stage and therefore treatment.

Key words : breast cancer, stage, recurrence, prognosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
ŞEKİL VE TABLOLAR	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Meme Kanseri ile İlişkili Risk Faktörleri	2
2.1.1. Yaş	2
2.1.2. Cinsiyet	3
2.1.3. Irk	3
2.1.4. Aile Öyküsü	4
2.1.5. Hastanın Hormonal Durumu	5
2.1.6. Meme Hastalığı Öyküsü	5
2.2. Tümörün Histopatolojik Özellikleri	6
2.2.1. Primer Tümör Çapı	6
2.2.2. Lenfovasküler İnvazyon	6
2.2.3. Aksiller Lenf Nodu Metastazı	6
2.2.4. Tümör Diferansiasyon Derecesi	7
2.2.5. Tümörün Histopatolojik Tipi	7
2.2.6. Östrojen ve Progesteron Reseptörleri	8
2.3. Meme Kanseri Evrelemesi	9
2.3.1. TNM Sınıflaması	9
2.3.2. AJCC Evreleme Sistemi	12
2.4. Meme Kanserinin Güncel Tedavisi	19
2.4.1. Cerrahi Tedavi	19
2.4.2. Adjuvan Tedavi	19
2.4.2.1. Kemoterapi	19

2.4.2.2. Antiöstrojen Tedavi	20
2.4.2.3. Radyoterapi	20
2.4.3. Evre Değişikliğinin Tedavi Planı Üzerine Olası Etkileri	21
GEREÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR	24
4.1. Uygulanan Tedaviler ve Etkinlikleri	26
4.2. Evre Göçü Sıklığı ve Etkileyen Faktörler	28
4.3. Evre Göçünün Prognostik Önemi	31
4.4. Hastalığın Seyrine Etki Edebilecek Değişkenlerin Rekürens ile İlişkisi	37
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BRCA	Breast carcinogenic antigen
İHK	İmmunohistokimyasal çalışma
İMA	İnternal mamarian arter lenf nodu
MRM	Modifiye radikal mastektomi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RM	Radikal mastektomi

ŞEKİLLER ve TABLOLAR

Şekiller

Şekil 3.1	Aksiller lenf nodlarının yerleşimi	22
Şekil 4.1	Memedeki kitlelerin dağılımı	25

Tablo

Tablo 2.1	Manchester sınıflanması	9
Tablo 2.2	Columbia sınıflaması	10
Tablo 2.3	TNM sınıflaması	11
Tablo 2.4	AJCC 2002 evrelendirme sistemi	17-18
Tablo 4.1	Hastaların menapozeal durumlarına göre dağılımları	24
Tablo 4.2	Hastaların başvuru yakınmalarına göre dağılımları	24
Tablo 4.3	Tümör çapının dağılımı	25
Tablo 4.4	Hastaları tümör grade'ine göre dağılımı	26
Tablo 4.5	Cerrahi türüne göre metastatik lenf nodu sıklığının dağılımı	27
Tablo 4.6	Cerrahi girişim ile toplam ve metastatik lenf nodu sayısının ilişkisi	27
Tablo 4.7	Ameliyat sonrası dönemde uygulanan ek tedavi yöntemleri ve tercih edilen kemoterapi protokollerinin dağılımı	28
Tablo 4.8	Evre göçü nedenleri ve sıklığı	29
Tablo 4.9	Evre göçünün T ve N sınıflamasına göre dağılımı	29
Tablo 4.10	Tümör çapı ile evre göçü arasındaki ilişki	30
Tablo 4.11	Tümör çapının farklı sınır değerler ile evre göçü ilişkisi	30
Tablo 4.12	Cerrahi girişim ile evre göçü sıklığının ilişkisi	30
Tablo 4.13	Evre göçü olan hastalarda yapılan cerrahi girişim ile toplam ve metastatik lenf nodu sayısının ilişkisi	31
Tablo 4.14	Düzyey III lenf nodu ile cerrahi tekniğin ilişkisi	31
Tablo 4.15	Evre göçü ile rekürens ilişkisi	32
Tablo 4.16	Lokal rekürens ve uzak metastazların cerrahi tekniğe göre dağılımı	33
Tablo 4.17	Tümör grade'i ile evre göçü ilişkisi	34

Tablo 4.18	Tümör grade'i ile rekürens ilişkisi.	34
Tablo 4.19	Menapozeal durum ile rekürens ilişkisi	35
Tablo 4.20	Rekürens ile yaş ilişkisi	35
Tablo 4.21	Tümör çapı ile rekürens ilişkisi	36
Tablo 4.22	Düzey III lenf nodu tutulumu ile rekürens ilişkisi	36
Tablo 4.23	Hastalığın seyrine etki edebilecek değişkenlerin rekürens ile ilişkisi	37

GİRİŞ

Dünya genelinde kadın popülasyonda ölüm nedenleri arasında meme karsinomu akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde her sekiz kadından birinin yaşamı sırasında meme kanseri tanısı alacağı tahmin edilmekte ve bu yüksek risk nedeniyle meme kanseri bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmaktadır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır

Meme kanserinin evrelendirmesinde dünya genelinde kabul gören ve kullanılan sistem “American Joint Committee on Cancer” sınıflamasıdır. İlk olarak 1959 yılında tanımlanan ve yeni gelişmelere göre sürekli geliştirilen AJCCS (American Joint Committee for Cancer Staging) sınıflandırması tedavinin başarısını, sağkalım ve rekürens olasılığını belirleyen önemli bir gösterge sayılmaktadır.

Bu sınıflandırmada TNM temel alınır da tümör çapı, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı gibi faktörler daha ayrıntılı değerlendirilmektedir. TNM sisteminden farklı olarak tümörün çapı daha belirgin bir öneme sahip iken yerleşimi ve tipinin de evrelemeye katkısı olmaktadır. Ayrıca lenf nodu sayısı, yerleşimi (supraklavikuler, internal mamarian ya da konglomere olması gibi) ve boyutu da değerlendirilmektedir. Bu sınıflama hastanın prognozunu belirlemesinin yanısıra, uygun cerrahi ve medikal tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde de yol göstericidir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde tedavi edilen ve eski AJCC sınıflamasına göre evre II meme kanserli olduğu tespit edilen hastaların kayıtları geriye dönük olarak değerlendirilerek, AJCC sınıflamasında 2002 yılında yapılan değişikliklerin bu hastalarda evre değişikliğine neden olup olmayacağı, ve bu evre değişikliğinin hastalısız sağkalım ve mortalite üzerine etkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Meme kanseri, kadınlar arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta ölüm nedenidir. 40-55 yaş arası kadınlar değerlendirildiğinde, ABD verilerine göre meme kanseri birinci sıradaki ölüm nedeni olarak görülmektedir. Bu yönüyle önemli bir sağlık problemi olduğu açıkça görülen meme kanserinde, tedavi yaklaşımının doğru belirlenmesi son derece önemlidir.

Tedavi yaklaşımının belirlenmesinde tedavinin sağlayacağı yararlar yanında neden olabileceği morbidite de gözetilmelidir. Hastaya uygulanacak cerrahi ya da medikal tedavinin yan etkilerinin göze alınması, hastalığa bağlı morbidite ve mortalite olasılığının yüksekliği ölçüsünde değerlendirilmelidir. Hastada meme kanseri gelişmesi ile ilişkili risk faktörleri yanında, hastalığın belirli bir tedaviye yanıt vermesi ya da morbidite ve mortaliteye yol açmasına neden olabilecek risk faktörleri de vardır. Bu faktörler ne ölçüde önemli oldukları ile ilişkili olarak meme kanserinin evrelemesi konusunda kullanılmaktadırlar.

2.1. Meme Kanseri İle İlişkili Risk Faktörleri

Yaş, aile öyküsü, östrojen etkisine maruz kalma süresi, hormonal tedavi alma öyküsü, benign meme hastalığı öyküsü, diyet ve çevresel faktörler gibi çok sayıda risk faktörü ile ilişkili olan meme kanserinin gelişiminde genetik yatkınlığın ve spontan mutasyonların da rol oynadığı bilinmektedir.

2.1.1. Yaş

Meme kanserinin ortalama görülme yaşı 65 olmakla birlikte, insidansı 30 yaşından sonra artar. Yaşı 40-60 arasında olan kadınlarda insidans %3.91 iken, 70 yaş üstü kadınlarda bu oran %7.13'e çıkmaktadır [1-3]. Bu östrojene maruz kalmanın yaş ile artan kümülatif etkisine bağlı olabileceği gibi, ilerleyen yaşlarda bağışıklık sisteminin zayıflaması ile de ilişkili olabilir. Dikkat çekici bir klinik gözlem son dönemde genç popülasyonda meme kanseri tanısının daha sık konuyor olmasıdır. Bu tarama yöntemlerinin kullanımının artması ve hastaların doktora başvurma

konusunda daha duyarlı olması yanında, radyasyona maruz kalma gibi çevresel faktörlere de bağlı olabilir. Genç hastalarda meme kanserinin daha kötü seyrettiği yönünde de bulgular vardır. Nixon ve arkadaşlarının çalışması başta olmak üzere pek çok kaynakta, 35 yaşın altındaki hastalarda prognozun kötü olduğu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinen faktörlere (diferansiasyon derecesinin yüksek olması, geniş intraduktal komponent, lenfovasküler invazyonu, nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu) daha sık rastlandığı bulunmuştur [4-6]. Benzer şekilde Albain ve arkadaşlarının çalışmasında da 30-35 yaşın altındaki meme kanserli kadınlarda, lenf nodu tutulumu, büyük tümör boyutu, steroid reseptör negatifliği, S-faz fraksiyonu ve p53 anomallerinin daha sık görüldüğünü belirtilmiştir [7].

2.1.2. Cinsiyet

Meme kanseri gerek meme dokusunun gelişimi gerekse hormonal etkiler nedeniyle kadınlarda çok daha sık görülür. Erkeklerde meme kanseri görülmesi sıklığı kadınlara oranla 100 kat daha azdır [5-6]. Bu fark memenin embriyolojik gelişimi ile ilişkilidir. Doğumda memenin epiteliyal komponenti meme başının altında az sayıda rudimenter kanaldan oluşur ve prepubertal yıllarda bu kanallar yavaş yavaş büyüme gösterir. Erkeklerde meme gelişimi bu fazda dururken, kadınlarda cinsiyet hormonlarının etkisiyle meme gelişimi pubertede hızlanmaktadır. Memenin normal gelişimi sistemik hormonlar ve çeşitli büyüme faktörleri tarafından yürütülen lokal hücrel etkileşimlerle düzenlenmektedir. Dengelenmiş bu sistemde herhangi bir bozukluk meme tümörigenezisine yolaçabilir. Ayrıca özellikle doğurgan dönemde kadınlar belirgin şekilde östrojen etkisine maruz kalmaktadırlar. Doğum kontrol ilaçları ve hormon replasman tedavisi kullanımı da kadınlarda meme kanserinin daha sık görülmesine katkıda bulunabilir.

2.1.3. Irk

Siyah ırktan olanlarda meme kanseri prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir. Bu da meme kanseri gelişimi ve prognozu konusunda genetik faktörlerin etkin olduğu görüşünü desteklemektedir.

2.1.4. Aile Öyküsü

Meme kanserinin ailesel bir geçiş gösterebildiği bilinmektedir. Aslında bu hastalık genetik geçişi en iyi tanımlanmış sorunlardandır. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler aile öyküsü ve meme kanseri riski arasında şu ilişkileri ortaya koymuştur:

1. Birinci derece akrabalarda (anne, kız kardeş ve kız çocuğu) meme kanseri olması, riski 2-3 kat artırmaktadır.
2. Uzak akrabalarda (kuzen, hala, babaanne) meme kanseri görülmesi, riski fazla arttırmamaktadır.
3. Birinci derece akrabada ortaya çıkan meme kanseri premenopozal dönemde veya bilateral olduğunda, meme kanseri gelişme riski daha fazla artmaktadır. Birden fazla bireyin etkilendiği ailelerde, özellikle bilateral ve erken yaş kanserlerde, meme kanseri gelişme riski %50'ye kadar yükselmektedir. Bu ailelerde meme kanseri genellikle genetik kökenli olarak ortaya çıkmaktadır. Yine yapılan bir çalışmada ailesinde meme kanseri öyküsü olup doğum yapmış postmenopozal kadınlarda meme kanseri gelişme riski, aile öyküsü olmayıp doğum yapmamış 70 yaş üzeri kadınlardan daha fazla bulunmuştur.

Bu bulgulara göre meme kanserini şu şekilde sınıflamak mümkündür [5]:

1. Sporadik meme kanseri : İki kuşak boyunca birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olmaksızın meme kanseri gelişen hastalar bu grupta sınıflanmaktadır.
2. Ailesel meme kanseri : Birinci veya ikinci derece akrabalarında birden fazla kişide meme kanseri olan, ancak herediter meme kanseri tanımına uyacak şekilde diğer kanserlerle birlikte görülmeyen meme kanserleri bu gruptadır.
3. Herediter meme kanseri : Ailede meme kanseri ve bazen ilgili başka kanser (over ve kolon kanseri) öyküsü olan, aile ağacında penetransı yüksek, otozomal dominant geçiş düşünderecek dağılımlı meme kanseri hastaları bu gruba dahil edilmektedir. Bu tanıyı destekleyecek diğer faktörler, meme kanserin premenapozal erken yaşta ortaya çıkması ve bilateral olmasıdır. Günümüzdeki biyolojik göstergeler herediter meme kanseri olgularının kanser gelişmeden kesin olarak saptanmasına izin verecek duyarlılık ve

özgüllüğe ulaşmamışlardır. Bununla birlikte BRCA (Breast Carcinogenic Antigen) 1 ve BRCA 2 genlerinin meme kanseri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. BRCA 1 geni 17. kromozom uzun kolunda, BRCA 2 geni ise 13. kromozom yer almaktadır [8].

2.1.5. Hastanın Hormonal Durumu:

Meme kanseri hormon bağımlı olarak gelişen bir kanserdir. Nitekim tedavisinde geçmişte ooforektomi kullanılmış, günümüzde de östrojen reseptörleri pozitif olan hastalarda östrojen reseptörü blokörü tedavisi kullanılmaktadır. Meme kanseri gelişimi doğrudan hastanın östrojen etkisine maruz kalma süresi ile ilişkilidir. Bu nedenle erken menarş ve geç menapoz gibi nedenlerle menstrual döngünün etkin olma süresi uzun olan hastalarda meme kanseri görülmesi riski de artacaktır. Menapoza girme şekli açısından ele alındığında, cerrahi olarak menapoza girmiş kadınlarda (bilateral ooforektomi) doğal olarak menapoza giren kadınlara oranla risk %25 azalmaktadır. Benzer nedenlerle ilk doğumunu erken yaşta gerçekleştiren kadınlarda meme kanseri gelişme riski daha düşükken, ilk doğumunu 30 yaşın üzerinde yapan kadınlarda, risk daha yüksektir.

Yapılan bir çok çalışma östrojen ve progesterinlerin meme hücreleri üzerinde büyümeyi ve proliferasyonu artırıcı etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Tek başına östrojen alımının meme kanseri gelişme riski üzerine etkisi, kombine östrojen ve progesteron alımından daha yüksektir [6]. Kalache ve Gail'in çalışmalarında oral kontraseptif ilaç kullanımının meme kanseri gelişimi üzerine önemli bir risk taşımadığı sonucuna varılmıştır [9-10]. Buna karşılık Lipnick ve arkadaşları erken yaşta veya ilk doğumdan önce uzun süreli oral kontraseptif ilaç kullananlarda meme kanseri insidansının arttığını göstermişlerdir [11]. Hormon replasman tedavisi alan hastalarda meme kanseri riski artmaktadır. Risk kullanım süresi ile doğru orantılı olup tedavinin durdurulmasıyla azalmaktadır. Beş yıllık hormon replasman tedavisinden sonra risk 1.35 kat iken, her ilave yılda %2-3 oranında artmaktadır.

2.1.6. Meme Hastalığı Öyküsü:

Meme kanseri olan kadınlarda diğer memede kanser gelişme riski 3-4 kat artmaktadır. Riskteki bu artış aile öyküsü varlığından kaynaklanan riske göre daha

yüksektir. Memede fibrokistik değişikliği olan hastalarda ve daha önce herhangi bir nedenle meme biyopsisi yapılan kimselerde meme kanseri gelişme riski artabilir. Fibrokistik kompleksde epitelyal hiperplazi veya metaplazi olduğunda risk artarken, kist oluşumunda artmamaktadır [12].

2.2. Tümörün Histopatolojik Özellikleri

Meme kanserinin prognozu ve tedavi yaklaşımının belirlenmesinde en önemli parametre patolojik evresidir. Meme kanserinin histopatolojik bulguları şu şekilde incelenebilir.

2.2.1. Primer Tümör Çapı

Sağkalım ile tümör çapı arasında aksiller lenf nodlarının durumundan bağımsız olarak bir ilişki vardır. Ayrıca primer tümörün çapı ile ilişkili olarak aksiller lenf nodu tutulumu olasılığı da artmaktadır. Silverstein ve arkadaşlarının meme kanseri olan 1220 hastada yaptıkları araştırmada, tümör çapı ve aksiller lenf nodu metastazı varlığı ilişkisi değerlendirilmiş ve aksiller lenf nodu metastazı sıklığının 5 mm'nin altındaki tümörlerde %3.5 iken, 5-10 mm çapındaki tümörlerde %17'ye çıktığı bulunmuştur. Çalışmada tümör çapının hastaliksız ve toplam sağkalım açısından da önemli bir prognostik etken olduğu bulunmuştur [13-14]. Bununla birlikte 5 mm ve altındaki tümörlerde dahi %28'e varan aksiller lenf nodu tutulumu bildiren çalışmalar da vardır.

2.2.2. Lenfovasküler İnvazyon

İnvaziv karsinom içindeki ya da yakın komşuluğundaki damarlar ve lenfatikler tümör hücreleri tarafından invaze edilebilir. İnvaziv karsinom çevresinde vasküler invazyon varlığı erken lokal rekürens ve uzak metastazı öngören değerli bir bulgudur [15-16].

2.2.3. Aksiller Lenf Nodu Metastazı

Erken meme karsinomlu hastalarda en iyi prognostik gösterge aksiler lenf nodlarında metastatik tümörün varlığıdır. Sadece fizik muayene ile değerlendirmenin

%30'a varan yüksek yalancı-pozitif ve yalancı-negatifliği nedeniyle evrelendirmenin diseke edilen aksiler lenf nodlarının histopatolojik değerlendirilmesine dayandırılması gereklidir [17-18]. Aksillanın evrelendirmesindeki hataları en aza indirmek için en az 10 lenf nodunun örneklenmesi gerekir. Pozitif aksiler lenf nodlarının anatomik düzeyi bağımsız bir prognostik gösterge olarak görülmemektedir [19].

Metastatik lenf nodu sayısındaki artış hastalık nedeniyle olan ölüm riskini arttırmaktadır [20-21]. Lenf nodu metastazlarının belirlenmesindeki duyarlılık patolojik incelemenin ne ölçüde ayrıntılı yapıldığı ile ilişkili olarak değişebilir. Özellikle mikrometastazların yüzeysel bir patolojik incelemede atlanması olasılığı vardır. Bu nedenle lenf nodu tutulumunun doğru olarak ortaya konulması amacıyla çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu çalışmaların sonucu olarak tanımlanan mikrometastaz, 2 milimetre ya da daha küçük tümör metastazıdır. Ancak mikrometastazın konvansiyonel ya da immunohistokimyasal yöntemlerle saptanmasının, hastalısız ve toplam sağkalımı ya çok küçük oranda etkilediği ya da klinik olarak önemsiz olduğunu ortaya konmuştur [22].

2.2.4. Tümör Diferansiasyon Derecesi

Patolojik değerlendirmenin standart bir parçası olan hücrel diferansiasyon derecesi (grade) hastalığın gidişini belirleyen güçlü bir faktör olarak kabul edilmektedir [23-24]. Tümör diferansiasyon derecesinin belirlenmesinde birçok sistem olmasına karşın genellikle Scarff-Bloom Richardson (SBR) ve Fisher derecelendirme sistemleri kullanılmaktadır. SBR pleomorfizm ve mitotik endekse önem verirken Fisher sisteminde nükleer derecelendirme, tübül veya gland formasyonu değerlendirilmektedir.

2.2.5. Tümörün Histopatolojik Tipi

Memenin kötü huylu tümörlerinin %95'ten fazlası epitelden kaynaklanır. Meme kanserini üç ana histopatolojik kategoriye ayırarak incelemek uygundur:

1. İnvazif olmayan epiteliyal (in situ) karsinomlar
2. İnvazif epiteliyal karsinomlar

3. Epitelyal ve konnektif dokudan kaynaklanan (“mixed”) meme kanseri

Meme kanserli hastalarda en sık rastlanan histolojik tip infiltratif duktal karsinomdur. Bu tip aynı zamanda en kötü prognoza sahip olan meme kanseri tipidir. İnvazif formda nüks edebilmelerine karşın, memenin noninvazif kanserlerinde prognoz çok iyidir [25]. Tübüler karsinoma, ve müsinöz (kolloid) karsinoma saf formlarında (“mixed” olmayan), olduğunda nadiren metastaz yaparlar, bu nedenle prognozları da çok iyidir. Benzer şekilde metastaz yapmamış medüller karsinomlarda da prognoz infiltratif duktal karsinomaya göre daha iyidir [25].

2.2.6. Östrojen ve Progesteron Reseptörleri

Çok sayıda hasta içeren uzun takipli çalışmalarda ER (+) hastalarda ER (-) olanlara göre daha uzun bir hastalısız sağkalım süresi olduğu gözlenmiştir. Nod negatif hastalarda progesteron reseptör (PR) durumunun belirleyiciliği net değildir. ER pozitifliği hastalısız sağkalım için bir belirleyici olarak görülmektedir.

2.3. Meme Kanseri Evrelemesi

Meme kanseri tedavisi geçmişte tamamen klinik evrelemeye dayandırılmış ise de, özellikle cerrahi dışı tedavinin belirlenmesinde günümüzde patolojik evreleme ön plandadır. Nitekim, evreleme sistemlerinin gelişimi gözönüne alındığında zaman içerisinde patolojik değerlendirme ile ilişkili parametrelerin daha ön plana çıktığı görülmektedir (Tablo 2.1, Tablo 2.2 ve Tablo 2.3).

Evre I	Memede sınırlı kalmış tümör
Evre II	Tümör memede sınırlı kalmış, ancak palpabl ve mobil lenf nodları mevcut
Evre III	Meme dışına yayılım gösteren tümör
IIIa	Deri tutulumu ya da büyük bir alanda fiksasyon veya deri ülserasyonu varlığı
IIIb	Kasa veya fasiaya tümör fiksasyonu, +/- mobil lenf nodu varlığı
Evre IV	Tümör meme dışına uzanmış ve göğüs duvarına tam fiksasyon mevcut, supraklaviküler lenf nodu yada karşı memede lenf nodu varlığı, satellit nodüller veya uzak metastaz varlığı

Tablo 2.1. Manchester sınıflandırması

2.3.1. TNM Sınıflandırması

Günümüzde kullanılan evreleme sistemi tümör büyüklüğü (T), lenf nodu metastazı varlığı (N) ve uzak metastaz varlığına (M) dayalı olarak sınıflama yapan TNM evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemi ilk kez 1959'da "Union Internationale Contre Cancer" ve ardından "American Joint Committee for Cancer Staging and End-Results Reporting" in hazırladığı sınıflamaya dayanmaktadır. Zaman içerisinde güncel bilgiler ışığında değişikliklere uğramıştır.

Evre A	Deri ödemi, ülserasyon veya tümörün göğüs duvarına fiksasyonu olmayan, klinik olarak tutulumu olmayan aksiller lenf nodu varlığı
Evre B	Deri ödemi, ülserasyon veya tümörün göğüs duvarına fiksasyonu yok, klinik olarak aksiler lenf nodu tutulumu olmakla birlikte, transvers çapı 2.5 cm'yi geçmemiş ve üzerindeki deriye veya derin aksiller yapılara fikse olmamış lenf nodları
Evre C	Aşağıdaki kısmen ilerlemiş kanser kriterlerinden herhangi birinin bulunması: <ol style="list-style-type: none"> 1. Sınırlı deri ödemi (meme dokusunu örten cildin 1/ 3'ünden az) 2. Deri ülserasyonu 3. Göğüs duvarına solid tümör fiksasyonu 4. Yaygın lenf nodu tutulumu (transvers çapı 2.5 cm'den büyük) 5. Üzerindeki deriye veya derin aksiller yapılara fikse olmuş lenf nodları
Evre D	Aşağıdaki kriterlerinden herhangi birinin bulunması: <ol style="list-style-type: none"> 1. Evre C'deki kriterlerinden en az ikisinin varlığı 2. Yaygın deri ödemi 3. Satellit deri lezyonu 4. İnflamatuar tip meme kanseri 5. Klinik olarak süpraklaviküler lenf nodu tutulumu 6. Klinik olarak parasternal metastaz varlığı 7. İpsilateral kol ödemi varlığı 8. Uzak metastaz varlığı.

Tablo 2.2. Columbia sınıflaması

Primer Tümör (T)	
T1	Deri tutulumu olmaksızın primer tümör çapı 2 cm'nin altında veya Paget's hastalığı ile birlikte lokal deri tutulumu
T2	Tümör çapı 2 cm'den büyük ve deriye çekinti, ya da meme başı retraksiyonu varlığı, pektoral kasa ya da göğüs duvarına fikse olmaması
T3	Tümör herhangi çapta + aşağıdakilerden en az birinin varlığı: deri infiltrasyonu, ülserasyon, portakal kabuğu görünümü, deri ödemi, pektoral kas ya da göğüs duvarına invazyon
Lenf Nodları (N)	
N0	Klinik olarak ele gelen lenf nodu yok
N1	Klinik olarak ele gelen lenf nodu var
Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Evre	T	N	M
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
III	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 2.3. TNM sınıflaması (1986)

2.3.2. AJCC Evreleme Sistemi

Meme kanseri tedavisinin tarihsel gelişimine bakıldığında zaman içinde gerek bakış açısı, gerekse tedavi yöntemleri açısından önemli değişiklikler olduğu görülmektedir. İlk zamanlar uygulanan, meme dokusunun göğüs duvarının geniş bir kısmını, aynı tarafta klavikulayı ve aynı tarafın servikal lenf nodlarını da içerecek şekilde çıkarıldığı klasik Halstedian mastektomi, zaman içerisinde değişikliklere uğrayarak bugün uyguladığımız radikal mastektomiye dönüşmüş, klinik çalışmaların ışığında modifiye radikal mastektomi, meme koruyucu ameliyatlara ve sentinal lenf nodu örneklemesinin de seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır. Dikkat çekici olan giderek daha sınırlı cerrahiyi savunanlar yanında, daha geniş ameliyatlara yararına işaret eden bulguların da olmasıdır. Cerrahi seçenek dışında ameliyat öncesi ve sonrası ek tedavilerin nasıl uygulanacağı konusunda da kabul gören görüşler klinik çalışmalar ışığında zaman içinde değişikliğe uğrayabilmektedir. Daha sonraki dönemde yapılan klinik çalışmalar zaman zaman bu değişikliklerin aslında gereksiz, yararsız, hatta zararlı olabileceği sonucunu doğurmaktadır. Bu nedenle yapılan değişiklikler geniş hasta gruplarında uzun süreli incelemelerle tekrar değerlendirilmelidir. Son dönemde meme kanseri evreleme konusunda yapılan değişikliklerin gerekçelerinin ne ölçüde doğru olduğu ve yapılan evreleme değişikliğinin prognoza ne ölçüde yansıdığı da aydınlatılması gerekmektedir.

Meme kanserinin doğru evrelendirilmesi, doktorun tedaviyi yönlendirmesi ve tedavi seçeneklerinin etkinliklerini değerlendirmesi açısından son derece önemlidir. Ayrıca güvenilir bir evrelendirme sisteminin kullanılması hastaların prognozlarının ve tedavilerin etkinliklerinin farklı kurum ve ülkeler arasında karşılaştırılabilmesine de yardımcı olmaktadır. “American Joint Committee for Cancer Staging and End-Results Reporting”in 1959 yılında başlattığı ve yeni bilgiler ışığında belirli aralıklarla güncellenen evrelendirme sistemi bu konuda en önemli kaynak sayılmakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

“AJCC Cancer Staging Manual”in 1997 yılında yapılan 5. basımından sonraki dönemde meme kanseri konusundaki araştırmaların sonuçları evreleme sisteminde önemli değişiklikler yapmayı gerektirmiştir. Geçmişte meme kanserinde tedaviyi belirlemek için meme kanserinin erken ya da ileri evre olduğunun belirlenmesi yeterli olup, erken evre meme kanserlerinin alt gruplarında tedaviye

yanıt ve prognoz açısından belirgin bir fark gözlemlenmemiştir. Tarama amaçlı mamografilerin daha sık kullanılması ile giderek artan sayılarda erken evre meme kanseri tanısı konması, ve bu grup içinde tedaviye yanıtta farklılıklar olduğunun belirlenmesi, erken evre meme kanserinde daha ayrıntılı bir sınıflamayı gerekli kılmıştır. Ayrıca meme kanserinin genetik yönü, gen tedavisi ve kök hücre tedavisi üzerinde yapılan çalışmalar histolojik, biyokimyasal ve moleküler biyoloji ile ilgili parametrelerin de, prognoz üzerinde TNM evrelemede kullanılan alışıldık değişkenler kadar önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Bu nedenle AJCC'nin 2002 kriterlerinde meme kanseri evrelemesi ile ilgili aşağıdaki gerekçelere dayalı değişiklikler yapılmıştır.

Daha küçük çaptaki tümörlerin aksiller lenf nodu metastazı yapması olasılığı daha az olduğundan bu hastalarda tam bir aksilla diseksiyonu yapmanın morbiditeyi gereksiz yere artırabileceği, bu morbiditeden kaçınmak için daha sınırlı aksilla diseksiyonu yapılabileceği görüşü ortaya çıkmıştır. Son dönemde bazı merkezlerde sentinal lenf nodu örnekleme erken evre meme kanserinde aksilla diseksiyonunun yerine kullanılacak düzeyde güvenilir bir yaklaşım olarak görülmektedir. Sentinal lenf nodu değerlendirmesinde çok sayıda kesit alınması, immünohistokimyasal boyama ve polimeraz zincir reaksiyonu çalışmalarının yapılması, zaman zaman tek hücre düzeyinde bile olabilen çok küçük tümör odaklarının tespit edilmesine neden olmuştur. Aksiller lenf nodlarındaki bu sınırlı tutulumun ne derece önemli olduğu bilinmemektedir. AJCC evreleme sisteminde yapılan değişikliklerin bu sorunun yanıtlanmasına da yarar sağlayacağı düşünülmektedir.

Yeni evreleme sisteminde klinik çalışmaların işaret ettiği şekilde, toplam metastatik lenf nodu sayısı, apikal (III. düzey) lenf nodlarında tutulum olup olmadığı ve aksilla dışında lenf nodu tutulumu olup olmadığı gibi parametrelere de yer verilmiştir.

AJCC evreleme sistemi özellikle primer tedaviyi takiben, sistemik tedaviden bağımsız olarak rekürens, metastaz ya da mortalite gelişmesi olasılığı gibi prognostik parametreler üzerinde durmaktadır. Östrojen reseptörlerinin varlığı, endokrin tedavi gibi spesifik tedavilerden yarar görme olasılığı, HER2/neu amplifikasyon ve overekspresyonu ve trastuzumab gibi spesifik tedavilere yanıt gibi parametrelerin de eklenmesi düşünülmüş, fakat bu aşama da gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır.

Yeni sistem başlıca iki konuda değişik getirmiştir:

1. Mikroskopik metastatik lezyonların tanımlanması ile ilgili değişiklikler
2. Lenf nodu metastazlarının yerleşim ve sayısı konusundaki değişiklikler

AJCC evreleme sisteminin daha önceki sınıflandırmalarında lenf nodu metastazının büyüklüğü konusunda bir açıklama yoktur. Bu nedenle lenf nodunda tanımlanan tek bir tümör hücresi ile 5 mm çapında bir metastazın tedavi planı üzerine etkisi konusunda bir ayırım yoktur. Sentinal lenf nodu örnekleme ile birlikte sıklıkla uygulanmaya başlanan immünohistokimyasal tetkikler ve polimeraz zincir reaksiyonu incelemeleri çok küçük tümör odaklarının hatta tek bir tümör hücresinin bile tanımlanmasını olası kılmıştır. Klinik uygulamada çoğu zaman metastazın büyüklüğüne bakılmaksızın, bunların tümü prognoza etki edecek ve tedavi planını değiştirecek önemde lenf nodu metastazları olarak kabul edilmiştir. Yeni evreleme sistemi lenf nodunda 0.2 mm'nin altındaki tümör odaklarını izole metastatik hücreler olarak ele alır. Bir metastazın mikrometastaz sayılması için 0.2 mm'den büyük ve 2 mm'den küçük olması gerekmektedir. Ancak 0.2 mm alt sınırı aslında yaklaşık bir değer olarak alınmıştır ve patoloğa tümör hücrelerinin yaklaşık sayısını belirlemek zorunda kalmadan değerlendirme yapma olanağı sağlamayı hedeflemektedir. Yeni sisteme göre başka bir lenf nodu tutulumu olmaksızın yalnızca 0.2 mm'den küçük alan içeren izole tümör hücrelerinin varlığında, hasta lenf nodu negatif olarak değerlendirilir. Böylece bu hastalarda potansiyel bir yarar sağlamadığı düşünülen adjuvan tedavinin morbiditesinden kaçınılabileceği öngörülmektedir.

Meme kanserinin patolojik incelemesinde hematoksilin-eozin (HE) boyası standard teknik olarak kullanılmaktadır. HE tekniği, immünohistokimyasal (IHK) yöntemlerle yapılan boyamalarda atlanan bazı ayrıntıları dahi gösterebilir. Fakat özellikle küçük metastatik odakların IHK ile tespit edilmesi daha kolaydır. HE yöntemi ile nod negatif kabul edilen hastaların ortalama %20'sinde (%12 ile 29'unda) IHK yöntemi ile mikrometastaz saptanmaktadır. Bazı çalışmalar bu yolla mikrometastazı olan hastalarda daha uzun hastaliksız sağkalım sağlanabildiğini

göstermektedir. Bununla birlikte özellikle 0.2 mm'den daha küçük metastatik odak varlığının klinik önemi aydınlatılmış değildir [22]. Yeni evreleme sistemi HE değerlendirmesine göre lenf nodu negatif olan hastaları IHK yöntemi ile 0.2 mm'den küçük mikrometastaz olup olmamasına göre alt gruplara ayırır. Ayrıca 0.2 mm'den büyük izole mikrometastazı olan hastalar da ayrı bir grupta ele alınır.

Meme kanserinin patolojik incelemesinde daha ayrıntılı bir yaklaşım reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile metastatik tümör hücrelerinin tespit edilmesidir. Bu yöntemle lenf nodunda tek bir tümör hücresi dahi tespit edilebilir. Fakat tek tümör hücresinin bağışıklık sisteminden kurtularak klinik olarak önemli bir metastatik odağa dönüşmesi olasılığı oldukça düşüktür. Dolaşıma erişebilen tümör hücrelerinin dahi ancak %0.05'i metastatik odak oluşturacak şekilde bağışıklık sisteminden kaçabilir. Bu konu tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, yeni evreleme sisteminde lenf nodu negatif olan hastalar polimeraz zincir reaksiyonu ile izole tümör hücreleri saptananlar ve saptanmayanlar olarak sınıflanmıştır.

Ayrıca aksillaya yönelik yalnızca sentinal lenf nodu örnekleme ile yetinilen hastaların değerlendirilmesi için de evrelendirmede değişiklik gerekebilir.

Evreleme sistemindeki değişiklikler lenf nodu metastazının sayısı ve yerleşime göre daha ayrıntılı şekilde ele alınmasını sağlamıştır.

Gerek klinik deneyimlerimiz, gerekse çok merkezli ve geniş çaplı araştırmaların sonuçları pozitif lenf nodu sayısının tümör boyutundan bağımsız olarak prognozu etkilediğine işaret etmektedir [19]. Buna rağmen AJCC evrelemesinin eski sınıflandırmalarında pozitif lenf nodlarının sayısı ile ilişkili bir değerlendirme yoktur. Altıncı baskısında aksiller lenf nodu tutulumu 1 ile 3 arasında, 4 ile 9 arasında, ve 10 ve üzerinde pozitif lenf nodu pozitif olanlar şeklinde sınıflanmıştır. Özellikle son grupta prognozun oldukça kötü olduğu bilinmektedir.

Lenf nodu sayısı dışında önemli bir prognostik bulgu da III. düzey lenf nodlarının (apikal lenf nodları) tutulumudur [26-27]. İnfraklaviküler lenf nodu tutulumu olan hastalarda prognoz belirgin derecede kötüdür. Bu nedenle lenf nodu sayısından bağımsız olarak III. düzey lenf nodlarında tutulumu olan hastalar da N3 başlığı altında N3a şeklinde sınıflanmıştır.

İnternal mamarian lenf nodlarında tutulum olmasının aksiller lenf nodu negatif olan hastalarda evreyi değiştirdiği ve aksillası pozitif olanlarda da prognozu kötüleştirdiği bilinmektedir. Ancak internal mamarian lenf nodu örnekleme günümüzde rutin yapılmamaktadır.

Supraklavikuler lenf nodu metastazı, prognozu uzak metastaz kadar kötü etkilediği düşünöldüğünden eski evreleme sisteminde M1 olarak sınıflanmıştır. Fakat Brito ve arkadaşlarının çalışmasında başka uzak metastazı olmaksızın supraklaviküler lenf nodu metastazı olan hastalarda agresif tedavinin prognozu olumlu yönde etkilediğinin gösterilmesi nedeniyle, yeni evreleme sisteminde supraklaviküler lenf nodu metastazı N3 başlığı altında sınıflanmıştır. Çalışmada elde edilen 5 ve 10 yıllık sağkalımlar sırası ile %41 ve %31, ortalama sağkalım 3.5 yıldır. Bu veriler lokal ileri meme kanseri ile karşılaştırılacak kadar iyidir.

Tümörün histolojik diferansiyasyon derecesinin özellikle T1 ve T2 tümörlerde tedavi planını etkileyebileceği düşünölmüşse de henüz yeterli bilgi birikimi olmadığından bu parametre yeni evreleme sistemine dahil edilmemiştir.

Primer Tümör (T)

Primer Tümör (T)		
Tx		Primer tümör değerlendirilemez
T0		Primer tümör bulgusu yok
Tis		Karsinoma in situ
T1		En büyük tümör çapı < 2 cm
	T1a	Tümör çapı 0.1-0.5 cm
	T1b	Tümör çapı 0.5-1 cm
	T1c	Tümör çapı 1-2 cm
T2		Tümör çapı 2-5 cm
T3		Tümör çapı > 5 cm
T4		Herhangi bir boyutta tümör çapı, göğüs duvarı veya deriye direkt invazyon veya inflamatuvar karsinoma
Lenf Nodları (N)		
Nx		Lenf nodları değerlendirilememektedir
N0		Lenf nodu metastaz yok
N1		1-3 metastatik aksiller lenf nodu ve/veya biyopsi ile tanımlanmış internal mamarian lenf nodu pozitifliği
N2		4-9 metastatik aksiller lenf nodu veya aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak internal mamarian lenf nodu pozitifliği
N3		≥10 metastatik aksiller lenf nodu veya aksiller ve internal mamarian lenf nodu metastazının birlikte olması, ipsilateral supraklaviküler lenf nodu tutulumu.
Metastaz (M)		
Mx		Uzak metastaz değerlendirilemez
M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Herhangi T	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 2.4. AJCC 2002 evrelendirme sistemi

2.4. Meme Kanserinin Güncel Tedavisi

2.4.1. Cerrahi Tedavi

Günümüzde meme kanserinin cerrahi tedavisinde kullanılan yaklaşımların sayısı, gerek adjuvan tedavinin etkinliğinin artması, gerekse estetik kaygılar ve kol ödemi konusundaki kaygıların ön plana çıkması sonucu artmıştır. Radikal mastektomi eskiye oranla daha az uygulanan bir seçenek olmakla birlikte, son dönemde internal mamarian lenf nodlarının, aksillası negatif olan hastalarda evre değişikliğine neden olabilecek olması gibi nedenlerle son dönemde tekrar gündeme gelmektedir. Nitekim Handley'in çalışmasında aksillası negatif olan hastaların %8'inde internal mamarian lenf nodu metastazı olduğu, bu oranın üst iç kadranda yerleşen tümörlerde %14 olduğu görülmüştür [28]. Günümüzde erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde öncelikle tercih edilen yaklaşımlar modifiye radikal mastektomi ve meme koruyucu ameliyatlardır. Yapılan çalışmalarda bu iki yöntem arasında sağkalım açısından bir fark olmadığı bulunmakla birlikte, meme koruyucu ameliyat yapılanlarda lokal rekürens olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca meme koruyucu ameliyat yapılan hastalarda tümör yatağına ve aksillaya yönelik radyoterapi verilmesi gereklidir.

2.4.2. Adjuvan Tedavi

2.4.2.1. Kemoterapi

Meme kanseri sistemik tedavisi açısından üzerinde en fazla çalışılan solid tümördür. Klinik çalışmalar göstermiştir ki, kanıtlanmış bir uzak metastaz olmaksızın aksiller tutulumu olan hastalarda adjuvan sitotoksik tedavi ve hormonal tedavi hastalıksız ve genel sağkalımı artırabilmektedir.

En yaygın kullanılan ve üzerinde en çok çalışılan kemoterapötik kombinasyonları CMF ve CAF'tır. Prednizolon ve vinkristin de bazen bu tedavi rejimlerine eklenebilir. Yüksek toksitesi nedeniyle vinkristinin tek başına kullanılması tavsiye edilmez.

Sitotoksik ajan kombinasyonlarıyla tedaviye karşı tam cevap nadirdir, çünkü meme kanserindeki hücre popülasyonu heterojendir ve hücre siklusunda dinlenme fazında (G0) bulunan tümör hücreleri bu tedaviye yanıt vermezler. Bu heterojenite

çoklu ilaç kombinasyonlarına yanıtın neden tek ajanlı tedavilere üstün olduğunu açıklamaktadır.

“Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group”un erken meme kanserinde adjuvan sistemik tedavinin etkilerini araştırdıkları çalışmaların analizleri göstermiştir ki, kombinasyon kemoterapi ile yıllık rekürens %28'lik ve mortalitede %16'lık bir azalma olmaktadır. Hem rekürens hem de mortalitedeki bu risk azalması gerek lenf nodu (+), gerekse lenf nodu (-) hastalarda eşdeğerdir.

Kemoterapi ile sağlanan bu risk azalması bütün yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte genç hastalarda daha belirgindir. Nitekim yapılan çalışmalarda 50 yaşından genç kadınlarda kemoterapi rekürens riskini %36 azaltmakta, mortaliteyi ise %24'ten %13'e düşürmektedir. Kemoterapinin verilmiş süresi açısından 12 ay uygulanması ile 6 ay uygulanması arasında bir fark bulunmamıştır.

2.4.2.2. Antiöstrojen Tedavi

Meme kanserinde en sık kullanılan ve tercih edilen antiöstrojenik etkisi olan ilaç tamoksifendir. Antiöstrojenler sitozoldeki taşıyıcı proteinlere östrojenlerin bağlanmasını bloke ederler.

Tamoksifenin kemoterapiye karşı en belirgin olan üstünlüğü toksisitesinin ve ciddi sistemik yan etkilerinin olmamasıdır.

“Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group”un erken meme kanserinde adjuvan sistemik tedavinin etkilerini araştırdıkları çalışmaların analizi tamoksifen ile adjuvan tedavinin yıllık ölüm (%17) ve rekürens (%25) oranlarında anlamlı azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Diğer memede kanser gelişme riskini de %39 oranında azalttığı saptanmıştır. Uzun süreli tamoksifen tedavisinin kısa süreli olanlara oranla daha etkili olduğu görülmüştür.

2.4.2.3. Radyoterapi

Geçmişte büyük ölçüde meme kanserli hastaların ileri aşamalarda tespit edilmesi ve lokal rekürens sıklığının yüksek olması nedeniyle tüm hastalarda göğüs duvarına yönelik radyoterapi verilmiştir. Adjuvan tedavi yaklaşımlarının etkinliğinin

artması, ve daha erken evrede tanı konması ile birlikte radyoterapi indikasyonlarında da değişiklikler olmuştur. “American Society of Clinical Oncology”nin (ASCO) toplantısında mastektomi sonrası radyoterapi uygulanmasının lokal ve sistemik rekürensi azalttığı ve sağkalımı olumlu etkilediği sonucuna varılmıştır. ASCO'nun 2001 yılında yayınladığı kanıta dayalı önerilere göre, dört ya da daha fazla metastatik lenf nodu olan hastalar, evre III tümörü olan hastalar (tümör çapının 5 cm'den büyük olması ya da lenf nodu tutulumu ya da invazyon nedeniyle) hastalarda mastektomi sonrası radyoterapi verilmesi gerekir. Metastatik lenf nodu sayısı 1 ile 3 arasında olan hastalarda ise mastektomi sonrası radyoterapi verilmesi yönünde yeterli kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır.

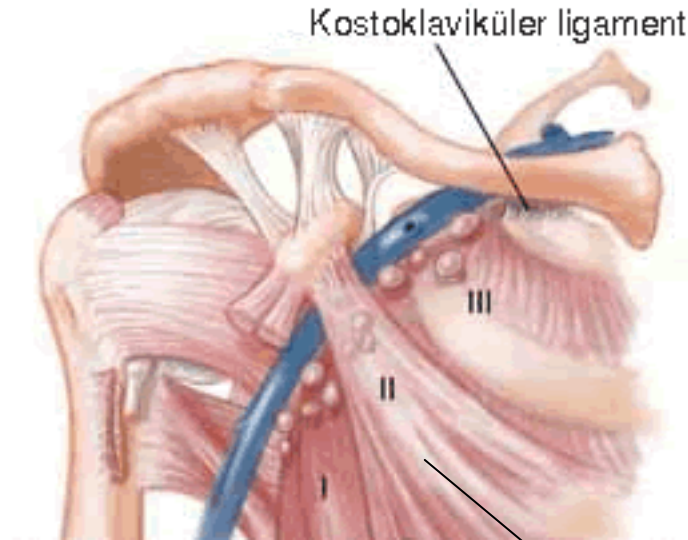
2.4.3. Evre Değişikliğinin Tedavi Planı Üzerine Olası Etkileri

Yeni evreleme sistemine göre evre değişikliği olan hastalarda tedavi planının değişmesi olasılığı vardır. Bu değişiklik gereksinimi aşağıdaki durumlarda sözkonusu olabilir:

1. Aksillası negatif olmasına karşın internal mamarian lenf nodu metastazı olan hastalarda radyoterapi gerekliliği ortaya çıkabilir.
2. Aksillada 4'den az metastatik lenf nodu olmasına karşın, bu metastatik lenf nodlarından en az biri apikal bölgede (düzey III) yer alan hastalarda radyoterapi gerekliliği ortaya çıkabilir.
3. Supraklaviküler lenf nodu metastazı olduğu için daha önce evre IV kabul edilen hastalarda yeni sisteme göre evre III kabul edilerek cerrahi ve cerrahi dışı yöntemlerle agresif tedavi uygulanması gerekebilir. Bununla birlikte bu çalışmada yalnızca evre II kabul edilen hastalar değerlendirildiğinden, bu grupta bu olasılığa rastlanması beklenmemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Ocak 1982 ve Aralık 2000 yılları arasında evre II meme kanseri nedeniyle ameliyat edilip en az beş sene takip edilen hastalardan dosya bilgilerine ulaşabilen 150 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada kullanılan veriler, hasta dosyalarındaki ameliyat öncesi değerlendirme ve ameliyat sonrası izlem ile ilgili kayıtlar, ve ameliyat ve patoloji raporlarındaki bilgilerden elde edilmiştir.



Pectoralis minor kası

Şekil 3.1. Aksiller lenf nodlarının yerleşimi patoloji raporlarındaki tanımlamaya göre (apikal, aksiller ven ve santral lenf nodları) değerlendirilmiştir.

Çalışmada daha önceki evreleme sistemlerine göre evre II kabul edilen ve buna göre tedavileri planlanan hastalarda, meme kanseri ile ilişkili olabilecek risk faktörleri (yaş, menopozeal durum, hormon ilacı kullanımı), prognozu etkileyen ve evrelemede kullanılan ölçütler (histolojik tipi, aşaması-grade, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği, lenfovasküler invazyon varlığı, tümör çapı, metastatik lenf nodu sayısı ve yerleşimi, uzak metastaz varlığı) değerlendirilmiştir. Metastatik lenf nodlarının yerleşimi konusunda patoloji raporlarında apikal, aksiller ven ve santral bölge lenf nodları olarak gruplanan lenf nodu tanımlamaları temel alınmış, ve apikal lenf nodları olarak belirtilen lenf nodları düzey III lenf nodu olarak değerlendirmeye

alınmıştır (Şekil 3.1). Hastaların eski ve yeni evreleme sistemlerine göre evreleri belirlenerek, yeni sisteme göre bir üst evreye (evre III) çıkan hastaların prognostik faktörleri ve uygulanan cerrahi ve cerrahi dışı tedaviler, evre değişikliği olmayan hastalarla karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında mortalite, lokal ve sistemik rekürens ve hastalısız sağkalım açısından fark olup olmadığının araştırılması planlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar büyük ölçüde aynı cerrahi ekipler tarafından ameliyat edilmiş ve aynı medikal onkolog tarafından tedavi edilmiştir. Bu tedavi yaklaşımları konusundaki farkların ve değişkenlerin gözardı edilebilmesine, ve evreleme sistemindeki değişikliklerin en önemli değişken olarak değerlendirilebilmesine olanak sağlamıştır.

İstatistiksel değerlendirme STATA 8.0 (StataCorp LP, Texas, USA) istatistik paketi üzerinden yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirme için yüzde dağılımı ve gruplar arasında 2x2 (bağımsızlık derecesi 1) ve 3x2 (bağımsızlık derecesi 2) tablolar üzerinden ki-kare testi uygulanmış ve ki-kare dağılım tablolarından p değeri bulunmuştur. Ki-kare değerlendirmesinde alfa önemlilik düzeyi 0.05 (güvenlik aralığı % 95) olarak alınmıştır. Meme kanseri riski ve rekürens ile ilişkili olabilecek faktörler ayrıca çoklu lojistik regresyon analizi (güvenlik aralığı %95) ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya dahil edilen hastalar, eski evreleme sistemine göre evre II meme kanseri olan ve en az beş senedir izlemde olan 150 meme kanserli hastadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 56.45 [34-78 yaş arasında] olup, %52.7'sinin premenapozal dönemde olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.1). Hastaların 10'u 1994 öncesi dönemde ameliyat edilmiş olup, 140'ı (%93.3) 1994-2000 yılları arasındaki dönemde ameliyat edilmiştir.

	Sayı	Yüzde
Premenapozal	79	52.7
Perimenapozal	15	10
Postmenapozal	56	37.3

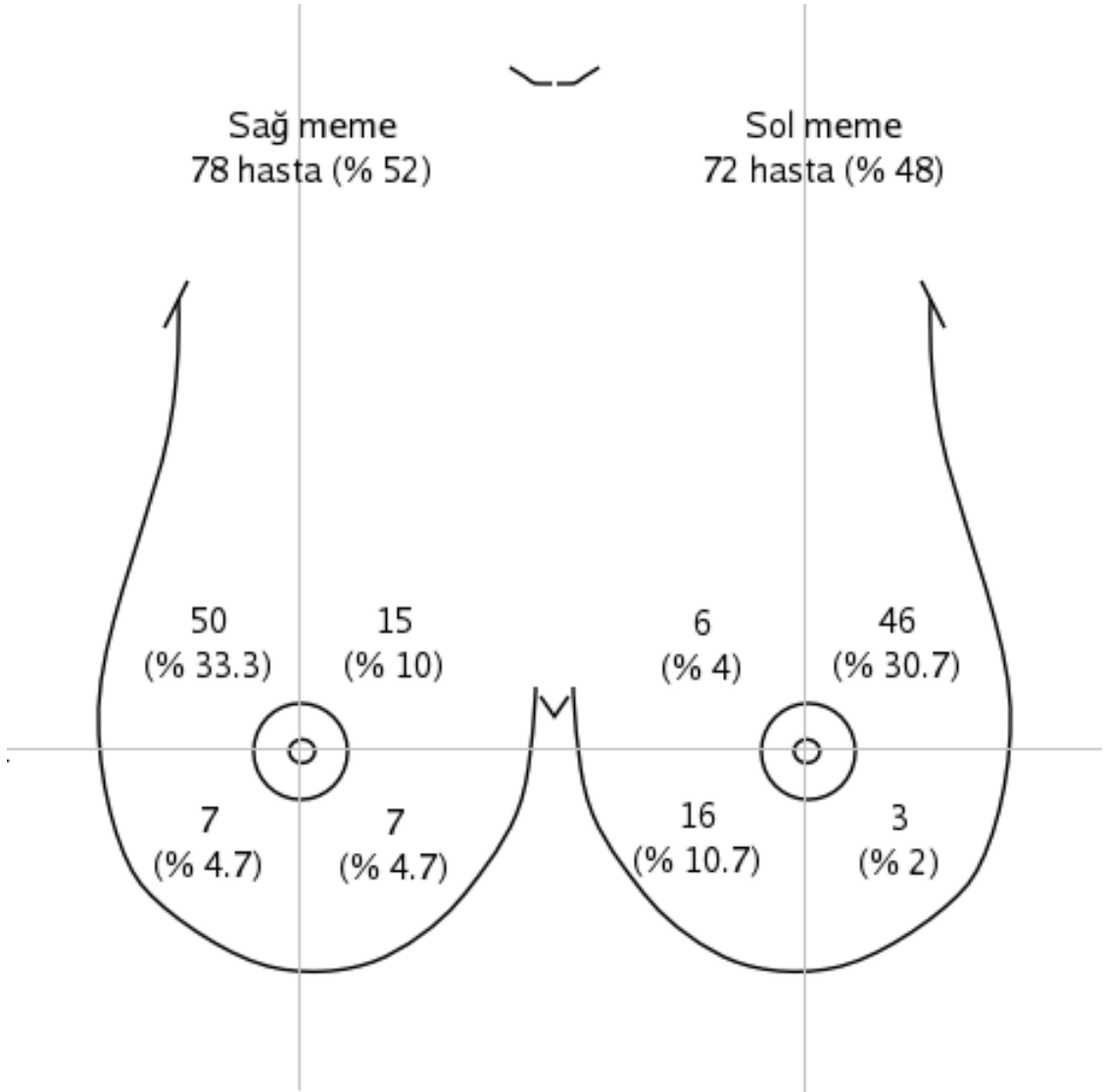
Tablo 4.1. Hastaların menapozal durumlarına göre dağılımları

Hastaların ortalama izlem süreleri 5 ile 21 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 8 yıldır. Hormon replasman tedavisi öyküsü hastaların 25'inde (%16.7) vardır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında meme başı inversiyonu ya da deride ödem yakınması olan hasta yoktur. Hastaların büyük bölümü (%90) memede kitle yakınması ile başvurmuştur (Tablo 4.2).

	Sayı	Yüzde
Kitle	135	90
Ağrı	17	11.3
Deri çekintisi	6	4
Meme başı akıntısı	5	3.3

Tablo 4.2. Hastaların başvuru yakınmalarına göre dağılımları.



Şekil 4.1. Memedeki kitlelerin dağılımı.

Preoperatif bilateral meme kanseri tanımlanan hastaya rastlanmamıştır. Hastaların % 64'ünde tümör üst dış kadrantlarda yerleşmiştir. Çalışmada tarama sonucu tümör tespit edilen hasta yoktur. Hastaların % 52'sinde tümör çapının 20-30 mm arasında olduğu, ortalama tümör çapının 29.9 mm olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

Tümör çapı	Sayı	Yüzde
10 – 20 mm	24	% 16
20 – 30 mm	78	% 52
> 30 mm	48	% 32

Tablo 4.3. Tümör çapının dağılımı

Histopatolojik değerlendirmede 139 (%92.7) hastada tümörün infiltratif duktal karsinom olduğu, lobuler (9 hasta, %6) ve duktal+lobüler (2 hasta, %1.3) tiplerin oldukça ender görüldüğü bulunmuştur. Hastaların yarısında patolojik olarak tümörün diferansiasyon derecesine dair bir bilgiye erişilememekle birlikte, diğer 75 hastanın dağılımını aşağıdaki gibidir (Tablo 4.4).

	Sayı	Yüzde
Grade 1	12	16
Grade 2	35	46.7
Grade 3	28	37.3
Toplam	75	100

Tablo 4.4.Yetmişbeş hastanın tümör diferansiasyon derecesi (Bloom-Richardson sınıflamasına göre)

Östrojen reseptörü 99 hastada değerlendirilmiştir, bunların 72'sinde (% 72.7) östrojen reseptörlerinin kuvvetli pozitif olduğu bulunmuştur. Progesteron reseptörü bakılan 84 hastanın 55'inde (% 65.47) progesteron reseptörleri pozitif bulunmuştur.

Uygulanan Tedaviler ve Etkinlikleri

Uygulanan cerrahi girişimler değerlendirildiğinde hastaların büyük bölümüne modifiye radikal mastektomi uygulandığı görülmüştür. Cerrahi girişim ile metastatik lenf nodu bulunması ilişkisine bakıldığında radikal mastektomi yapılan hastalarda bu oranın diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.5). Hastaların % 38.7'sinde aksillada metastatik lenf nodu yoktur. Bu hastalar tümör çapı 20-50 mm arasında olduğu ve T2 kabul edildikleri için evre II'ye dahil olmuşlardır.

Ameliyat tekniği ile metastatik lenf nodu bulma sıklığı arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır (ki-kare = 3.404, $p \geq 0.20$, CI % 95)

Aksilla tutulumunun sıklığına paralellik gösterir şekilde toplam ve metastatik lenf nodu sayısı da radikal mastektomi yapılan hastalarda daha yüksektir (Tablo 4.6).

Ameliyat	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı	Aksiller Lenf Nodu Metastazı Olanların Sayısı	Aksiller Lenf Nodu Metastazı Olanların Yüzdesi
RM	13	% 8.7	11	% 84.6
MRM	131	% 87.3	77	% 58.7
Koruyucu	6	% 4	4	% 67
Toplam	150	% 100	92	% 61.3

Tablo 4.5. Cerrahi türüne göre metastatik lenf nodu sıklığının dağılımı.

Ameliyat	Toplam lenf nodu sayısı		Metastatik lenf nodu sayısı	
	Ortalama	Aralık	Ortalama	Aralık
RM	28.3	[11-39]	3.5	[0-14]
MRM	21.5	[7-47]	2.7	[0-36]
Koruyucu	20.8	[15-33]	3.3	[0-9]
Toplam	23.4	[7-47]	2.78	[0-36]

Tablo 4.6. Cerrahi girişim ile toplam ve metastatik lenf nodu sayısının ilişkisi

Hastaların % 92.7'sine kemoterapi protokolleri verilmekle birlikte, radyoterapi ve tamoksifen tedavisi daha az sayıda hastada uygulanmıştır (Tablo 4.7). Tedavilere hasta uyumu, tedavinin sürekliliği ve izlem konusunda bir kopukluk yoktur. Tamoksifen verilen hastaların tümü beş sene tedaviyi tamamlamıştır. Kemoterapi seçenekleri arasında en sık CMF protokolünün kullanıldığı bulunmakla birlikte, son yıllarda CAF protokolünün daha fazla kullanıldığı görülmüştür. Hastaların hiçbirinde ameliyat öncesi ek tedavi uygulanmamıştır.

Evre Göçünün Sıklığı ve Etkileyen Faktörler

Evre göçü olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında hormon replasman tedavisi kullanımı ve tümörün histolojik tipi açısından gruplar arasında fark olmadığı tespit edilmiştir.

	Sayı	Yüzde
Radyoterapi	92	61.3
Kemoterapi	139	92.7
Tamoksifen	95	65.3

→

	Sayı	Yüzde
CAF	53	38.1
CMF	75	54
CEF	5	3.6
Diğer	6	4.3
Toplam	139	100

Tablo 4.7. Ameliyat sonrası dönemde uygulanan ek tedavi yöntemleri ve tercih edilen kemoterapi protokollerinin dağılımı

Daha önceki evreleme sistemlerine göre evre II kabul edilen hastalar, yeni evreleme sistemine göre tekrar değerlendirildiğinde, hastalardan 41'inin (% 27.3) evresinin arttığı (evre III olduğu) tespit edilmiştir. Çalışmada internal mamarian arter (İMA) lenf nodu örnekleme, immünohistokimyasal çalışma (IHK) ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışması yapılan, supraklaviküler lenf nodu metastazı ya da aksiller lenf nodunda mikrometastaz saptanan hasta yoktur. Bu nedenle evre göçüne neden olan faktörler düzey III (apikal) lenf nodu tutulumu ve toplam metastatik lenf nodu sayısıdır. Bu nedenlerin dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir. Hastaların bazılarında her iki gerekçe de birlikte bulunmaktadır. Hastaların 32'si toplam metastatik lenf nodu sayısı 4 ve üzerinde olduğu için N2 ya da N3 olarak değerlendirilmiş ve tek başına bu parametre ile bile evre atlamıştır. Düzey III (apikal) lenf nodu tutulumu nedeniyle evre atlayan hastaların sayısı 29'dur. Dikkat çekici olan bu hastalardan 15'inin düzey III'te tek metastatik lenf nodu olması nedeniyle bile evre atlayabilecek olmasıdır.

	Sayı	Yüzde
Düzey III (apikal) lenf nodu tutulumu	29	70.7
Toplam metastatik lenf nodu sayısı	32	78
Her ikisi	22	53.65

Tablo 4.8. Evre göçü nedenleri ve sıklığı

Hastalar eski ve yeni sistemlere göre değerlendirildiğinde eski sisteme göre N1 kabul edilen, fakat yeni sistemde N2 ve N3 olarak sınıflanan hastalar bir üst evreye atlamıştır. Bu evre göçünün T2 tümörlerde (% 78) daha fazla olduğu görülmektedir (Tablo 4.9).

Eski Evreleme	Yeni Evreleme	Sayı	Yüzde	Tümör Büyüklüğü İle Evre Göçü İlişkisi
T1N1	T1N1	12	8	
T1N1	T1N2	5	3.3	% 22
T1N1	T1N3	3	2	
T2N0	T2N0	57	38	
T2N1	T2N1	41	27.3	
T2N1	T2N2	17	11.3	% 78
T2N1	T2N3	15	10	
Toplam		150	100	

Tablo 4.9. Evre göçünün T ve N sınıflamasına göre dağılımı

Nitekim evre göçü ile tümör çapı ilişkisi değerlendirildiğinde (Tablo 4.10) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (ki-kare=16.462, p=0.001, CI=%95). Alt gruplar farklı sınır değerleri ile gruplanıp karşılaştırıldığında (Tablo 4.11) bu ilişkinin yalnızca 20 mm tümör çapının sınır değer alındığı gruplamada

anlamli olduğu, dolayısıyla halen kullanılmakta olan evreleme sistemindeki T1-T2 ayrımı ile paralellik gösterdiği bulunmuştur.

	Tüm Hastalarda	Evre Göçü Olanlar		Evre Göçü Olanların Oranı
10-20 mm	24	9	→	% 37.4
20-30 mm	79	22	→	% 27.8
30-40 mm	36	7	→	% 19.4
40-50 mm	11	3	→	% 27.3
Toplam	150	41	→	% 27.3

Tablo 4.10. Tümör çapı ile evre göçü arasındaki ilişki

Sınır Değer	Ki kare	p
20 mm	9.902	<0.01
30 mm	1.426	<1
40 mm	1.097	<1

Tablo 4.11. Tümör çapının farklı sınır değerler ile evre göçü ilişkisi.

Uygulanan cerrahi teknik ile evre göçünün ilişkisi ve evre göçüne neden olabilecek faktörler değerlendirildiğinde radikal mastektomi yapılan hastalarda evre göçünün daha sık olduğu görülmüştür (Tablo 4.12)

Ameliyat	Hasta Sayısı	Evre Göçü Sayısı	Evre Göçü Sıklığı (%)
RM	13	5	38.5
MRM	131	34	25.9
Koruyucu	6	2	33.3
Toplam	150	41	27.3

Tablo 4.12. Cerrahi girişim ile evre göçü sıklığının ilişkisi.

Radikal mastektomi yapılan hastalarda toplam ve metastatik lenf nodu sayısının yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.13)

Ameliyat	Toplam lenf nodu sayısı		Metastatik lenf nodu sayısı	
	Ortalama	Aralık	Ortalama	Aralık
RM	30.8	[22-39]	7	[2-14]
MRM	23.3	[9-45]	8.1	[1-36]
Koruyucu	20.5	[15-26]	8	[7-9]
Toplam	24.9	[9-45]	7.7	[1-36]

Tablo 4.13. Evre göçü olan hastalarda yapılan cerrahi girişim ile toplam ve metastatik lenf nodu sayısının ilişkisi

Düzyey III (apikal) lenf nodları açısından bakıldığında ise evre göçü olan hastalar arasında koruyucu ve modifiye radikal mastektomi yapılan hastalarda metastatik lenf nodu bulunması sıklığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.14), fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (ki-kare=0,229, $p<1$, CI=%95).

Ameliyat	Hasta Sayısı	III. Düzyey Metastatik Lenf Nodu Bulunan Hasta Sayısı	Yüzde
RM	5	3	60
MRM	34	24	72.4
Koruyucu	2	2	100
Toplam	41	29	70.7

Tablo 4.14. Düzyey III (apikal) lenf nodu ile cerrahi tekniğin ilişkisi (ki-kare=0,229, $p<1$, CI=%95).

Evre Göçünün Prognostik Önemi

Hastalardan hiçbirinde internal mamarian lenf nodu örnekleme yapılmadığından, ve supraklaviküler lenf nodu tutulumu olan hastalar evre IV kabul

edilerek tedavi edildiğinden, yeni evreleme sistemine göre evre değişikliği olan hastalarda tedavi planının değişmesine neden olabilecek tek olasılık aksillada 3 ya da daha az metastatik lenf nodu olmasına karşın, bunlardan en az birinin apeks aksillada bulunmasıdır.

Çalışmada bu şekilde evre atlayan (<4 metastatik lenf nodu olup en az biri apeks aksillada yerleşimli) yedi hasta bulunmuştur. Bu yedi hastanın ortalama izlem süresi 7.2 sene olup, altısına MRM, birine RM uygulanmış, tümü kemoterapi almıştır. İzlemede bu yedi hastadan dördünde rekürens gelişmiştir. İlginç nokta rekürens gelişen hastalardan ikisinin (%50) radyoterapi almayan hastalar olmasıdır. Her ne kadar sayı istatistiksel değerlendirme için az ise de, bu sonuç dikkat çekicidir.

Çalışmaya alınan hastalar arasında mortalite yoktur. Hastaların 31'inde (% 20.7) izlem sırasında rekürens saptanmıştır. Rekürens hastaların %20.7'sinde görüldüğü, rekürens görülen hastaların büyük bölümünde (%77.4) evre göçü olduğu bulunmuştur (ki-kare=65.731, $p \leq 0.001$, CI=%95). Lokal ve sistemik rekürens açısından bakıldığında sistemik rekürens görülen 25 hastadan %84'ünün, lokal rekürens görülen 6 hastadan üçünün evre göçü olan hastalar olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle evre göçü olan hastalarda, olmayanlara göre lokal ve sistemik rekürens istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksektir (Tablo 4.15).

	Tümü		Evre Göçü Olanlar			Rekürens Olanlar Arasında Evre Göçü Olanların
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
Lokal rekürens	6	4	3	7.3	→	50
Sistemik rekürens	25	16.7	21	51.2	→	84
Toplam	31	20.7	24	16	→	77.4

Tablo 4.15. Evre göçü ile rekürens ilişkisi.

Evre göçü olan hastaların tümü kemoterapi almıştır. Fakat 4 (% 9.7) hastada radyoterapi, 14 hastada (% 34.2) tamoksifen verilmesi gerekli görülmemiştir. Radyoterapi verilmeyen ve rekürens gelişen beş hastadan ikisinin evre atlayan hastalar olduğu düşünülürse, yeni evreleme sistemine göre planlanacak bir tedavinin bu tür rekürensleri engelleyebileceği öngörülebilir.

Cerrahi yöntem ile rekürens ilişkisi değerlendirildiğinde uzak metastaz açısından bir fark olmamakla birlikte, lokal rekürensın radikal mastektomi yapılan hastalarda daha sık olduğu bulunmuştur (Tablo 4.16). Bunun hastanın tümörünün ameliyat bulguları itibarıyla radikal mastektomi yapmayı gerektirecek kadar ileri olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Hasta sayılarının radikal mastektomi ve meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda az olmasından dolayı bu konuda yeterli bir yorum yapılamamıştır.

	Lokal		Uzak metastaz	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
RM	3	% 23.1	2	% 15.5
MRM	2	% 1.5	22	% 16.8
Koruyucu	1	% 16.7	1	% 16.7
Toplam	6	% 4	25	% 16.7

Tablo 4.16. Lokal rekürens ve uzak metastazların uygulanan cerrahi yönetime göre dağılımı

Hastaların yalnızca 75'inde tümör diferansiyasyon derecesi ile ilgili bilgi mevcuttur. AJCC'nin karşılaştırmayı hedeflediğimiz evreleme sistemleri tümör grade'i bir parametre olarak ele almadığından bu veri eksikliğinin sonuçların değerlendirilmesini etkilemeyeceği düşünülmüştür. Bununla birlikte evre göçü olan hastalardaki tümör diferansiyasyon derecesi değerlendirildiğinde Tablo 4.17'de verilen sonuçlar elde edilmiştir. Tümör diferansiyasyon derecesi düşük olan hastalarda evre göçüne rastlanmamıştır. Bu da tümör diferansiyasyon derecesi'nin dolaylı olarak hastanın evresine ve prognozuna etki edebileceğini düşündürmüştür.

Tümör diferansiyasyon derecesi ile rekürens gelişmesi açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.18).

Grade ile rekürens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (ki-kare=1.438, $p \leq 0.1$, CI=%95)

	Grade Belirtilen Tüm Hastalar	Evre Göçü Olanlar		Evre Göçü Olanların Oranı
Grade 1	12	0	→	0
Grade 2	35	11	→	31.4
Grade 3	28	9	→	32.1
Toplam	75	20	→	26.7

Tablo 4.17. Tümör diferansiyasyon derecesi ile evre göçü ilişkisi

	Grade Belirtilen Tüm Hastalar	Rekürens Olanlar		Rekürens Olanların Oranı
Grade 1	12	1	→	8.3
Grade 2	35	6	→	17.1
Grade 3	28	9	→	32.1
Toplam	75	16	→	21.3

Tablo 4.18. Tümör diferansiyasyon derecesi ile rekürens ilişkisi.

Hastaların yaşı ve menapozal durumları ile rekürens ilişkisi değerlendirilmiş, menapozal durum ile rekürens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamazken (Tablo 4.19), tümörün görülme yaşının rekürens ile ilişkili önemli bir parametre olduğu bulunmuştur (Tablo 4.20). Yaş aralığı arttıkça rekürens gelişiminin azaldığı ve 30-40 yaş arası grupta diğerlerine göre rekürens sıklığının belirgin derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgular da erken yaşta ortaya çıkan meme kanserlerinin prognozunun daha kötü olduğu yolundaki çalışmalarını desteklemektedir.

	Hasta Sayısı	Lokal Rekürens	Uzak Metastaz	Rekürens Olanlar	Rekürens Sıklığı
Premenapozal	79	4	17	21	26.6
Perimenapozal	15	0	2	2	13.3
Postmenapozal	56	2	6	8	14.3
Total	150	6	25	31	20.7

Tablo 4.19. Menapozal durum ile rekürens ilişkisi

Premenapozal dönemde tanı konan ve tedavi edilen hastalarda rekürens daha sık görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (ki-kare=3.569, $p \leq 0.2$, CI=%95). Rekürenslerin yaşa göre dağılımı incelendiğinde 30-40 yaş arası hastalarda rekürens gelişme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (ki-kare=7.108, $p \leq 0.01$, CI=%95)

Yaş Aralığı	Hasta Sayısı		Rekürens Gelişenler		Yüzde
30-40	9	9	5	5	55.6
40-50	32	141	7	26	21.9
50-60	63		12		19.0
60-70	29		4		13.8
70-80	17		3		17.64
Toplam	150		31		20.7

Tablo 4.20. Rekürens ile yaş ilişkisi.

Tümör çapı ile evre göçü arasında ilişki olmakla birlikte, tümör çapı ile rekürens sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 4.21).

Apikal lenf nodu tutulumu ile rekürens arasında istatistiksel olarak belirgin

şekilde anlamlı ilişki bulunmuştur (ki-kare=37.586, $p \leq 0.001$, CI=%95) (Tablo 4.22).

	Hasta Sayısı	Rekürens Olanlar	Yüzde
10-20 mm	24	3	12.5
20-30 mm	79	19	24
30-40 mm	36	7	19.4
40-50 mm	11	2	1.8
Toplam	150	31	20.7

Tablo 4.21. Tümör çapı ile rekürens ilişkisi (ki-kare=1.602, $p \leq 1$, CI=%95)

	Tüm Hastalar	Rekürens Olanlar	Yüzde
Apical Lenf Nodu tutulumu var	29	18	62.1
Apical Lenf Nodu tutulumu yok	121	13	10.7
Toplam	150	31	20.7

Tablo 4.22. Apikal (düzey III) lenf nodu tutulumu ile rekürens ilişkisi.

4.4. Hastalığın Seyrine Etki Edebilecek Değişkenlerin Rekürens ile İlişkisi

Hastalığın seyrine etki edebilecek hastaya ait, tümör ile ilişkili ve tedavi yaklaşımları ile ilişkili değişkenlerin rekürens ne ölçüde etki ettiğinin araştırılması amacıyla çoklu lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Analiz sonunda 3 ya da daha fazla metastatik aksiller lenf nodunun olması ve düzey III (apikal) lenf nodu tutulumu varlığı rekürens ile ilişkili faktörler olarak bulunmuştur (Tablo 4.23). Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalarla ve yukarıda belirtilen ki-kare testlerinin sonuçları ile uyumludur.

	“Odds Ratio”	p
Yaş	0.9426	0.207
Menapozeal durum	1.3569	0.729
Hormon replasman tedavisi öyküsü	0.4066	0.602
Tümör çapı	1.041	0.191
Toplam metastatik lenf nodu sayısı	1.029	0.664
3'ten fazla metastatik lenf nodu olması	6.310	0.032
Apeks aksilla'da metastatik lenf nodu olması	4.916	0.018
Ameliyat türü	1.3420	0.593
Radyoterapi	1.3181	0.691
Kemoterapi	0.3648	0.407
Hormonoterapi	0.5941	0.391

Tablo 4.23. Hastalığın seyrine etki edebilecek değişkenlerin rekürens ile ilişkisi

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlar arasında önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Erken tanı konması ve cerrahi ve cerrahi dışı tedavilerin doğru planlanması bu morbidite ve mortaliteyi azaltmada son derece önemlidir. Hastalığa bağlı morbidite yanında, tedaviye bağlı kaçınılabılır yan etkilerin de önlenmesi gerekir. Bu planlama ise hastalığın patolojik evrelemesinin doğru yapılmasına dayanmaktadır.

Meme kanserinin evrelemesi konusunda günümüzde AJCC'nin 2002 yılında yayınladığı evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme sisteminde daha öncekilere göre önemli değişiklikler yapılmıştır. Genel olarak yapılan değişiklikler mikrometastaz tanımının evrelemeye eklenmesi ve lenf nodu metastazı açısından toplam metastatik lenf nodu sayısı, internal mamarian ve supraklaviküler lenf nodu metastazlarının ve düzey III (apikal) lenf nodu metastazlarının ayrıntılı şekilde evrelemeye eklenmesidir. Bu değişikliklerin özellikle daha önceki sistemlere göre evre II kabul edilen hastaların evrelerinin yükselmesine yolaçtığı gösterilmiştir [27]. Evre yükselmesinin tedavi planlarının değişmesine neden olacağı olasıdır. Bu çalışmada, yapılan değişikliklere bağlı evre göçünün gerçekten prognoza etkisi olup olmadığı, evre göçü olan hastalarda diğerlerine göre mortalite ve hastalıkla ilişkili morbiditenin artıp artmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

Daha önceki evreleme sistemlerine göre evre II kabul edilen hastalar, yeni evreleme sistemine göre tekrar değerlendirildiğinde, hastalardan 41'inin (%27.3) evresinin arttığı (evre III olduğu) tespit edilmiştir. Bu oran daha önce yapılan çalışmalarla da benzerlik göstermektedir [26-27]. Meme kanserinde küratif cerrahi tedaviden sonra geride kalabilecek lokal ya da sistemik mikroskopik odakların tedavisi için ek (adjuvan) tedavi gerekmektedir. Adjuvan sistemik tedavi, aksiller lenf nodu metastazı varsa, tümör boyutu 2 cm'den büyükse, yüksek grade'li ise ve östrogen reseptörü negatif ise uygulanmaktadır. Tedavide verilen protokol içeriği ve dozu önemlidir. Planlanan dozun en az %85'i verildiğinde 20 yıllık hastaliksız yaşam oranı %49, sağkalım ise %52 iken, daha düşük dozlarda tedavi edilenlerde oranlarda azalma görülmektedir. Ayrıca aksiller metastatik lenf nodu sayısı 1-3 arasında

olanlarda birden fazla ilaçtan oluşan kombinasyonlar daha fazla yarar sağlanabilmektedir [29].

Çalışmada internal mamarian arter (İMA) lenf nodu örnekleme, immünohistokimyasal çalışma (IHK) ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışması yapılan, supraklaviküler lenf nodu metastazı ya da aksiller lenf nodunda mikrometastaz saptanan hasta yoktur. Hasta grubu 1982 yılından itibaren tedavi edilen hastaları içerdiğinden ve supraklaviküler lenf nodu tutulumu geçmişte evre IV olarak kabul edildiğinden, bu grupta supraklaviküler lenf nodu tutulumu olan hasta bulunmaması şaşırtıcı değildir. Ayrıca İHK ve PCR gibi teknikler günümüzde bile yeni yeni rutin incelemeler haline gelmiştir. Bu nedenle mikrometastaz olmaması da açıklanabilir. Hastaların büyük bölümüne modifiye radikal mastektomi yapıldığından, ve radikal mastektomi yapılanlarda da İMA örnekleme uygulanmadığından İMA tutulumunun değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Bu nedenle evre göçüne neden olan faktörler bu çalışmada sadece düzey III (apikal) lenf nodu tutulumu ve toplam metastatik lenf nodu sayısıdır.

Çalışmaya alınan hastalar arasında mortalite yoktur. Hastaların 31'inde (%20.7) izlem sırasında rekürens saptanmıştır. Evre göçü ile rekürens arasındaki ilişki incelendiğinde evre göçü olan hastalarda, olmayanlara göre lokal rekürens ve uzak metastazın daha fazla olduğu bulunmuştur.

Uygulanan cerrahi girişim ile metastatik lenf nodu bulunması ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, radikal mastektomi yapılan hastalarda bu oranın diğer gruplara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna paralellik gösterir şekilde toplam ve metastatik lenf nodu sayısı da radikal mastektomi yapılan hastalarda daha yüksektir. Bu hastalarda neden radikal mastektominin tercih edildiğine dair bilgiye ulaşmak mümkün olmamış ise de, bu tercihi gerektiren daha ileri tümör, pectoralis majör kasına invazyon ya da interpektoral lenf nodlarının tutulumu gibi nedenlerin olabileceği, lenf nodu metastazının daha sık olmasının buna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Hastaların 57'sinde (%38.7) aksillada metastatik lenf nodu yoktur. Bu hastalar tümör çapı 20-50 mm arasında olduğu ve T2 kabul edildikleri için evre II'ye dahil olmuşlardır. Tümör çapı büyük olmasına karşın literatürde rastlanan oranlara göre aksillanın bu sayıda hastada negatif olması çok da beklenen bir bulgu değildir.

Hastaların 32'si (48%) toplam metastatik lenf nodu sayısı 4 ve üzerinde olduğu için N2 ya da N3 olarak değerlendirilmiş ve tek başına bu parametre ile bile evre atlamıştır. Apikal lenf nodu tutulumu nedeniyle evre atlayan hastaların sayısı 29'dur (43.5%). Çalışmanın sonuçları arasında önemli bir bulgu düzey III (apikal) lenf nodu metastazı varlığının tek metastatik lenf nodu ile bile 15 hastada (evre atlayanların %36.6'sı) evrenin bir üst evreye kayması ve tedavi planının değişebilmesi yanında, düzey III (apikal) lenf nodu metastazı olanlarda rekürens belirgin derecede sık rastlanmasıdır. Ayrıca yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde de üçten fazla aksiller metastatik lenf nodu varlığı ve düzey III (apikal) lenf nodu tutulumunun olması rekürens ile ilişkili faktörler olarak bulunmuştur. Bu da daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde, düzey III (apikal) lenf nodu tutulumunun prognostik önemini ortaya koymaktadır [26, 30-31]. Bu nedenle meme kanseri için yapılan ameliyatlarda, özellikle diğer parametreler açısından olumsuz grupta olan hastalarda bu lenf nodlarının çıkarıldığından emin olunmalıdır. Ayrıca düzey III (apikal) lenf nodlarının patoloğ tarafından doğru tespit edilmesi açısından mümkünse cerrah tarafından çıkarılan cerrahi materyal bizzat tanımlanmalı, mümkün değilse apeks aksilla ve lateral sınır işaretlenerek patoloğun oryantasyonu sağlanmalıdır.

Çalışmaya alınan hastalarda IMA örnekleme yapılan hasta bulunmama ile birlikte, IMA örnekleme hastalarda evre değişikliğine neden olabileceğinden bu bölgeye metastazı olması olasılığı yüksek olan hastalarda (özellikle medial yerleşimli tümörlerde) uygulanması gerekebilir. Nitekim dış kadranda yerleşen tümörlerin dahi sintigrafik olarak %30'unda IMA lenf nodlarına drenajı olduğu gösterilmiştir.

Eski sisteme göre N1 kabul edilen, fakat yeni sistemde N2 ve N3 olarak sınıflanan hastalar bir üst evreye atlamıştır. Bu evre göçünün T2 tümörlerde (%78)

daha fazla olduğu görülmektedir. Bu ilişki göz önüne alındığında tümör çapının ileride geliştirilecek evreleme sistemlerinde evre göçünü doğrudan etkileyebilecek bir parametre olarak ve daha ayrıntılı şekilde sınıflanarak yer alması gereği gündeme gelebilir. Bununla birlikte hastalar bu açıdan daha ayrıntılı sınıflandığında, tümör çapı ile evre göçü arasındaki ilişkinin şu anda kullanılmakta olan evreleme sistemindekine benzer şekilde 20 mm sınır değeri ile tanımlanmasının uygun olacağı anlaşılmıştır. Tümör çapı ile rekürens arasında gerek ki-kare değerlendirmesinde gerekse çoklu lojistik regresyon analizinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Hastaların önemli bir bölümünün premenopozal dönemde olması, halen hormon etkisi altında olmalarından dolayı, bu hastalarda meme kanserinin daha kötü seyretmesine neden olabileceği düşünülebilir, ancak rekürens ile menapozal durum arasında gerek ki-kare değerlendirmesinde gerekse çoklu lojistik regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Genç yaşta (<40 yaş) görülen meme kanserlerinde rekürens daha yüksek olması bulgumuz ile birleştirildiğinde, hastanın hormonal durumu dışında genetik yatkınlık gibi başka etkenlerin de genç hastalarda meme kanseri prognozuna etki ettiğini düşündürmektedir.

Hastaların önemli bir bölümü memede kitle yakınması ile başvurmuştur. Bununla birlikte ortalama tümör çapı 29.9 mm'dir. Hastaların % 84'ünde tümör çapı 20 mm'den büyüktür. Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde meme kanserlerinin erken tanımlanmasında hastanın kendi yaptığı muayenenin önemi görülmekte, fakat daha erken tanı konulması açısından tarama yöntemlerinin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Tümörün memede yerleşimi açısından her iki memenin eşit etkilendiği ve tümörlerin büyük bölümünün (%64) üst dış kadrantlarda yer aldığı bulunmuştur. Hastaların tümörlerinin % 84'ünün Bloom-Richardson sınıflamasına göre yüksek grade'li olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yüksek diferansiyasyon derecesi'li tümörü olan hastalarda evre göçüne daha sık rastlanması tümör diferansiyasyon derecesi'nin doğrudan ya da dolaylı olarak prognoza etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte tümör diferansiyasyon derecesi ile evre göçü ve rekürens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde parametrelerin tek tek ele alınması durumunda, önemli olduğu öngörülen tümör çapı gibi faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı derecede önemli olmadığı gibi bir sonuç ortaya çıkmıştır. Bu büyük olasılıkla meme kanserinde birden çok etkenin birlikte prognoz üzerinde etki göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bu etkileşimlerin doğru tanımlanabilmesi için daha fazla hasta sayısına erişilmesi ve matematik modelleme ile değerlendirme yapılmasında yarar vardır.

SONUÇLAR

Bulgular ışığında aşağıdaki çıkarımlar yapılmıştır:

1. Meme kanseri evrelemesinde 2002 yılında yapılan değişiklikler evre II meme kanseri olan hastaların önemli bir bölümünde evre göçüne neden olmakta ve bir kısmında tedavi planını değiştirebilmektedir.
2. Bu evre göçünün prognoz üzerine de etkisi vardır. Nitekim evre göçü olan hastalarda rekürens daha siktir.
3. Evre göçüne neden olan faktörler bu çalışma grubunda toplam metastatik lenf nodu sayısının 4 ve daha fazla olması ve düzey III (apikal) lenf nodu varlığıdır.
4. Evre göçü T2 tümörü olan hastalarda daha siktir.
5. Bununla birlikte tümör çapı ile rekürens sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
6. Menapozal durum ve diferansiasyon derecesi ile rekürens sıklığı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
7. Kırk yaşın altında görülen tümörlerde rekürens daha sık olduğu ve tümörün daha agresif seyir gösterdiği bulunmuştur. Genç yaşta görülen tümörlerde genetik yatkınlığın rolünün önemli olduğu düşünülmüştür.
8. Düzey III (apikal) lenf nodu tutulumu rekürens ile yakın ilişkilidir. Bu düzeyde tek lenf nodu tutulumu dahi hastaların önemli bölümünde evre göçüne neden olabilmektedir. Bu nedenlerle düzey III (apikal) lenf nodlarının eksiksiz örneklenmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Iglehart JD, Kaelin CM. Diseases of the Breast. Townsend, Beauchamp, Evers, Mattox (eds): Sabiston Textbook of Surgery W.B. Saunders Company, Philadelphia s.555-590, 2001
2. Garfinkel L, Boring CC, Health CW Jr: Changing trends: An overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer* 74: 222-227, 1994
3. Csaba G, Paul I T, Ira JB. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg* 230: 692-696, 1999
4. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 12:888-94, 1994
5. Schwartz SI (Editör). Principles of Surgery.(Yedinci Baskı). Breast. 553-559, 1999
6. Bland K I, Copeland E M. The breast comprehensive management of benign and malignant diseases. Second edition. 1998
7. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 16:35-42 1994
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. *Science* 266:66-71, 1994
9. Kalache A, McPherson K, Barltrop K, Vessey MP. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Hosp Med* 30:278-83, 1983
10. Gail MH. The estimation and use of absolute risk for weighing the risks and benefits of selective estrogen receptor modulators for preventing breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 949:286-91, 2001
11. Lipnick RJ, Buring JE, Hennekens CH, Rosner B, Willett W, Bain C, Stampfer MJ, Colditz GA, Peto R, Speizer FE. Oral contraceptives and breast cancer. A prospective cohort study. *JAMA* 255:58-61, 1986

12. Bartow SA, Pathak DR. Prevalence of benign, atypical, and malignant breast lesions in populations of different risk for breast cancer. *Cancer* 60:2751, 1987
13. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. *Cancer* 73:664-667, 1994
14. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR. Predicting axillary lymph node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg* 180:700-704, 1995
15. Mathiew M C, Friedman S. Topographic criteria in the diagnosis of tumor emboli in intramammary lymphatics. *Cancer* 66:972-977, 1990
16. Nime F, Rosen PP, Thaler H. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1:25-30, 1997
17. Kirikuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 69:2496-2501, 1992
18. Mathiesen O, Cral J, Bonderup O. Axillary sampling and the risk of erroneous staging of breast cancer. An analysis of 960 consecutive patients. *Acta Oncol* 29:721-725, 1990
19. Barth RJ, Danforth DN, Venson DJ. Level of axillary involvement of lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Arch Surg* 126:574-577, 1991
20. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL. Other NSABP investigators : Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 52:1551-1557, 1983
21. Osborne CK. Prognostic factors in breast cancer. *Principles Pract Oncol* 4:1-11, 1990
22. Nasser IA, Lee AKC, Bosari S. Occult axillary lymph node metastasis in 'node positive breast carcinoma. *Hum Patol* 24:950-957, 1993
23. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63:181-187, 1989

24. Clement CG, Boracchi P, Andreola S. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 69:1396-1403, 1992
25. Davis BW, Gelber R, Goldhirsch . Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trial of adjuvant therapy of breast cancer with axillary lymph node metastases. *Hum Pathol* 16:1212-1218, 1985
26. Kuru B, Camlibel M, Dinc S, Gulcelik MA, Alagol H. Prognostic significance of axillary node and infraclavicular lymph node status after mastectomy. *EJSO* 29:839-844, 2003
27. Duraker N, Caynak ZC. Prognostic value of the 2002 TNM classification for breast carcinoma with regard to the number of metastatic axillary lymph nodes. *Cancer* 104:700-707, 2005
28. Handley RS. Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 57:59-66, 1975
29. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: The result of 20 years follow-up. *N Eng J Med* 332: 901-906, 1995
30. Wendy A. Woodward, Eric A. Strom, Susan L. Tucker, Marsha D. McNeese, George H. Perkins, Naomi R. Schechter, S. Eva Singletary, Richard L. Theriault, Gabriel N. Hortobagyi, Kelly K. Hunt, Thomas A. Buchholz. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 1;21:3244-8, 2003
31. Kuru B, Camlibel M, Dinc S, Gulcelik MA, Alagol H. Prognostic significance of apex axillary invasion for locoregional recurrence and effect of postmastectomy radiotherapy on overall survival in node-positive breast cancer patients. *World J Surg* 28:236-41, 2004