

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

KADINLARDA MEMENİN İNVAZİV DUKTAL KARSİNOMLARINDA LR VE
LRP/MVP RESEPTÖR DURUMLARI İLE PROGNOSTİK FAKTÖRLER
ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN İNCELENMESİ

Y.Ü. Erciyes Üniversitesi
Doktora Tezi

115463

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. YÜCEL ARITAŞ

115463

DR ORHAN KARA
UZMANLIK TEZİ
KAYSERİ - 2002

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	8
MEME KANSERİ	8
İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM	9
TÜMÖRAL HÜCRE İNVAZYONU	10
MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER	10
Aksiller Lenf Nodu Tutulumu	11
Tümör Boyutu	12
Tümörün TNM stage'i	12
Tümör Grade'i	14
Östrojen ve Progesteron Reseptörleri	15
MEME KANSERİNDE TÜMÖR MARKERLERİ	15
MEME KANSERİNDE TEDAVİ	17
BAZAL MEMBRAN VE LAMİNİN RESEPTÖRÜ	17
LRP/MVP RESEPTÖRÜ	18
MATERYAL VE METOD	19
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA	21
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
BULGULAR	23
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	41
ÖZET	43
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	47

RESİM VE TABLO DİZİNİ

Tablo I.	:Tümör Stage grupları.....	13
Tablo II.	:TNM Staging.....	14
Tablo III.	: Metastatik Aksiller LN'ları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişki.....	25
Tablo IV.	:TNM Stage grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişki.....	26
Tablo V.	: Histolojik Grade ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişki.....	26
Tablo VI.	: Nükleer Grade ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişki.....	21
Tablo VII.	: Ö ve PR Grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişki.....	28
Tablo VIII.	: Tümör Boyut grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişki.....	28
Tablo IX.	: Menapoz durumu ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişki.....	29
Tablo X.	: TM Marker'leri ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişki.....	29
Tablo XI.	: Yaş grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişki.....	30
Tablo XII.	: Lenfovasküler inv. durumu ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişki.....	31
Resim I.	: İDK'da Laminin reseptörlerinin immünohistokimyasal yöntemle görüntülendiği kesit resmi.....	32
Resim II.	: İDK'da LRP/MVP reseptörlerinin immünohistokimyasal yöntemle görüntülendiği kesit resmi.....	32
Resim III.	: Memede FA'da Laminin reseptörlerinin immünohistokimyasal yöntemle görüntülendiği kesit resmi.....	33

KISALTMALAR

AJCC : American Joint Comitte on Cancer

BM : Bazal Bembran.

İDK : İnvaziv Duktal Kanser

FA : Fibroadenom

LN : Lenf Nodu

LR : Laminin Reseptörü.

LRP : Lung Resistant-Related Protein.

MKT : Meme Koruyucu Tedavi.

MRM : Modifiye Radikal Mastektomi

MVP : Major Vault Protein.

ÖR : Östrojen Reseptörü

PR : Progesteron Reseptörü

RM : Radikal Mastektomi.

UICC : Union International Centre Cancere

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserlerden biri olmaya devam etmekte ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Avrupa'da yılda 180.000, ABD'de 182.000 yeni olgu saptanmaktadır. 35-54 yaşları arasında kanserden ölümlerin birinci sırasında, 55-74 yaşları arasındaki ölümlerin ikinci sırasında meme kanseri yer almaktadır (1). Meme kanseri, kadınlarda kansere bağlı ölümlerin % 18'ini oluşturmakta ve 1985'den sonra kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserine bağlı ölümlerden sonra ikinci neoplazm olarak görülmektedir (2).

Meme kanserinde tarama çalışmaları ile erken tanı olasılığı ve buna paralel olarak ta uzun süreli sağkalım oranları izlenmiştir. Bu durum tedavi modalitelerinin uzun dönemde ortaya çıkardıkları morbiditelerin tartışılmasına neden olmuştur (3,4).

Ancak çok küçük tümörlerde bile hastalığa bağlı ölümlerin olmasına karşın büyük tümörlerde ve hatta uzak metastaz gelişen olgularda bile uzun dönemli sağkalımların elde edilebilmesi hastalığın seyrini etkileyen prognostik faktörlerin ortaya konulmasına yönelik çalışmalara ivme kazandırmıştır (5).

Günümüzde prognostik faktörlerden bazı klinik durumlarda önemli yararlar sağlanmaktadır. Bunlar prognozu çok iyi olup lokal tedavi sonrası sistemik tedaviden yarar görecektir hastaların tanımlanması, prognozu çok kötü olup daha agresif tedaviye ihtiyaç duyulan hastaların belirlenmesi ve lokal tedavi sonrası hangi hastanın hangi tedaviden yarar göreceğinin belirlenmesi olarak ifade edilebilir (6).

Memenin İnvaziv Duktal Karsinomları'nda (IDK) tümöral hücrelerin metastaz yapabilmeleri için duktal epitel çevresinde bulunan bazal membran engelini aşmaları gerekmektedir. Laminin bazal membran için spesifik bir glikoprotein olup hücrelerin matrikse adezyonunda rol oynamaktadır (7). Epitelyal hücre membranında bulunan spesifik Laminin Reseptörleri (LR) ile, tümör hücreleri matrikse bağlanma yeteneği göstererek hücre difüzyonu gerçekleşir. Bazal membranın parçalanmasının ilerlemesinde ayrıca interstisyumdan salınan proteazlarında önemli rolleri bulunmaktadır (8).

Major Vault Protein'in (MVP) birçok kanserde kemoresistans rolü olduğu bilinmektedir. Örneğin: Akciğer Kanseri, bu yüzden Lung Resistant-Related Protein (LRP) olarak ta adlandırılmaktadır. Ayrıca yine lösemi ve over kanserlerinde de gösterilmiştir (9).

Bu konulardan yola çıkarak bizde kadınlardaki Stage I,II ve III Memenin İnvaziv Duktal Karsinomlarında (İDK) Laminin Reseptörleri (LR) ve Lung Resistant-Related Protein (LRP/MVP) reseptörleri incelemeleri ile meme kanserlerindeki prognostik faktörler olarak kabul edilen; aksiller lenf nodu tutulumu , tümörün evresi

tümörün boyutu, tümörün histolojik ve nükleer grade'i östrojen ve progesteron reseptör durumları ile olan ilişkilerini ve ayrıca hastaların yaş grupları, menapoz durumu, lenfovasküler invazyon durumları ile olan ilişkilerini araştırarak, bu reseptörlerin prognoz tayinine katkılarının olabirliğini ortaya koymayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

MEME KANSERİ

Kadınlarda kanser nedenli ölümlerde ilk sıraları alan ve en sık görülen tümör meme kanseridir (10).

Normal meme dokusunun kanser hücresine dönüşmesi çok aşamalı karmaşık bir süreçtir. Başlangıçta normal hücrelerde gerçekleşen ve nükleer yada sitoplazmik onkojenleri aktifleştiren, transkripsiyonu düzenleyen mekanizmaları, sinyal moleküllerini etkileyen, büyüme faktörü ve reseptör etkileşimini bozan veya tümör süpresör genlerin aktivitesini baskılayan çeşitli değişiklikler bu hücrelere belirli bir çoğalma avantajı sağlar. Buna paralel olarak ortaya çıkan yeni değişiklikler çok aşamalı meme karsinogenezinde komşu organlara invaze olabilen, immün denetimden kaçan ve metastaz yapabilen klonlar oluşturur (11).

İnsanlarda meme kanserinin nedeni bilinmemekle birlikte yaş, genetik faktörler, endojen hormonal faktörler, diyet, alkol, çevre faktörleri meme kanseri oluşumunda önemli risk faktörleridir. Bununla birlikte meme kanserli kadınların % 70-80'i bu risk faktörlerine sahip değildir (12).

İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM

İnvaziv Duktal Karsinom (İDK) duktal orjinli olup tüm invaziv meme kanserlerinin % 47-75'ini oluştururlar (13). Tümöral doku makroskopik olarak iyi sınırlı olabileceği gibi, çevre dokulara uzantılar gösteren ve sınırlara invazyon oluşturan formasyonlar da gösterebilir (14). Cilde, fasyaya pektoral kasa infiltrasyon oluşturabilir. Stroması bol olduğunda skiröz kanser olarak da adlandırılır (15).

Mikroskopik olarak yuvarlak yada düzensiz solid topluluklar, tek hücreler ve kordonların karışımı halindedir. Tübül ve glandüler lümenler bulunabilir. Bu tümörlerin görünümü sellülarite derecesi, stromal reaksiyonlarının yaygınlığı, nekrozun varlığı veya yokluğu, inflamatuvar infiltrasyonun varlığı ve miktarı ile çok yakın ilişkilidir (16).

İDK'lar tübül formasyonu, nükleus özellikleri ve mitotik aktiviteleri farklılığında derecelere ayrılırlar. Stroma fibroblastik, kollagenöz veya elastik görünümde olabilir. Olguların büyük bir bölümünde insitu duktal kanser alanları bulunabilir. Bazı tümörlerde insitu kanser, hem duktal hem lobüler karakterde olabilir. Olguların küçük bir kısmında, invaziv duktal kansere insitu lobüler kanser insitu duktal kanser bulunmadan da eşlik edebilir (17).

Squamöz veya apokrin metaplazi ile berrak hücre değişiklikleri görülebilir. Olguların % 60'ında kalsifikasyon tesbit edilmiş olup nadiren psammom cisimcikleri ve granülatöz enflamasyon bulunabilir. Periferik sinirler çevresine, lenfatik ve kan

damarlarına tümöral invazyonlar bulunabilir (15). Klinik ve patolojik birçok faktör heterojen yapıdaki bu tümörün prognozunu etkilemektedir.

TÜMÖRAL HÜCRE İNVAZYONU

Primer tümöral hücrelerin etrafındaki dokuya invazyonu ile kan ve lenf damarlarına penetrasyonu tüm metastaz fenomeninin merkezidir. Çoğu tümör hücresi aktif hareket için gerekli sitoplazmik donanıma sahiptir (17) ve artmış tümör hücresi hareketi, hücreler arası tutucu güçlerin kaybıyla sağlanır. Epitelyal hücrelerde hücreler arası temas kaybı E-Cadherin'in salınımının azalması ile bağlantılıdır. E-Cadherin hücreler arası adezyonu sağlayan kalsiyuma bağımlı homotipik hücre yüzey glikoproteinidir (18).

Tümör hücreleri, primer tümörden ayrılınca konakçı stromasını invaze etmek zorundadır. Sonra ise lenfatikler ve kan damarlarına penetre olacaklardır (19). Bunu yapmak için tümör hücreleri önce damar etrafındaki bazal membranı penetre etmelidir. Bazal membranlar ve ekstrasellüler matriks bağ dokusu 4 majör molekül grubu içerir; kollajenler elastin glikoproteinler ve proteoglikanlar. Bunların her birinin miktarı farklı dokular ve farklı membranlar için değişiklikler göstermektedirler (20).

MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Meme kanseri tanısı, hem hasta hem de hekim için birçok soruyu beraberinde getirmektedir. Doğal seyri çok değişken olan meme kanserinde nüks riskini hesaplayabilmek ve kötü seyirli hasta alt gruplarını belirlemek için, biyolojik işaretleyicilere ihtiyaç bulunmaktadır (21). Primer meme kanserine mevcut yaklaşımlar açısından anahtar kararlardan bazıları prognostik faktörlerin belirlenmesine ihtiyaç

olduğu yönündedir. Prognostik faktör, adjuvant sistemik tedavi olmaksızın toplam yaşam süresi ile ilişkili biyolojik ve klinik ölçüm olarak tanımlanmaktadır (22).

Prognostik faktör ayrıca konvansiyonel tedavi ile prognozu kötü olan ve daha agresif tedavilerin etkinliği yönünden hastaların belirlenmesinde kullanışlı olabilir.

Meme kanseri tedavisinde kullanılan prognostik faktörler;

-Aksiller Lenf Nodu (LN) tutulumu

-Tümörün Büyüklüğü

-TNM Stage' i

-Histolojik Alt tip

-Nükleer Grade

-Histolojik Grade

-Östrojen ve Progesteron Reseptör durumu olarak belirtilmektedir (23).

Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

Meme lenf akımının otoradyografik çalışmalara göre %75'i radyoaktif kolloidal altın çalışmalarına göre ise %97'si aksillaya olmaktadır (24). Aksiller LN'da metastatik tutulum primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Birçok klinik çalışmada LN(-), 1-3 LN(+), 4-9 LN(+) ve 10'un üzeri LN(+) olarak gruplandırılmakla birlikte tutulan LN sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenmiştir (25).

1-3 LN tutulumu N₀ hastalıkla eşdeğer prognoza sahipken 10'un üzerinde LN tutulumu metastatik hastalık gibi kabul edilmektedir (26).

Fakat LN metastazı olanlarda her zaman sistemik metastaz ortaya çıkacağı söylenemez. Ancak aksiller LN metastazı arttıkça sistemik metastaz gelişme oranı da artmaktadır (25). LN tutulumu tümör büyüklüğü ile ilişkili ancak steroid reseptörleri ve

proliferasyon ölçümleri gibi biyolojik işaretleyicilerden bağımsızdır. Bu nedenle tümörün sadece kronolojik yaşını gösterdiği de iddia edilmiştir (27).

Tümör Boyutu

LN (-) hastalık alt grubunda en güçlü ve en tutarlı prognoz belirleyici faktör tümör büyüklüğüdür. Tümör büyüklüğü arttıkça hastalık nüksünün arttığı ve klinik seyrin kötüleştiği birkaç çalışmada gösterilmiştir (28,29).

Mc Guire ve Clark LN (-) hastaların % 50'sinde tümör büyüklüğü ve histolojik alt tip kullanılarak tedavi kararı verilebileceğini ileri sürmüşlerdir (30). Tümör boyutu ile aksiller LN tutulum ilişkisini araştıran bir çalışmada çapı 0,5 cm'nin altında olan tümörlerde aksiller LN tutulum oranı % 20 civarında iken çapı 5 cm'nin üzerinde olan tümörlerde bu oran % 70'lere kadar yükseldiği gösterilmiştir (31). Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nin verilerine göre 1 cm'nin altındaki tümörlerde 20 yıllık nüks oranı % 12 civarındadır (32).

Tümörün TNM stage'i

Evreleme, hastaları hastalıklarının yayılma derecesine göre alt 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 (33).

Günümüzde hemen her klinikte Union International Centre Cancere (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 1982 yılında biçimlendirilen TNM sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır (34). Buna göre primer tümörü T, aksiller LN'larını N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir (33). Bu verilere göre stage grupları Tablo I ve Tablo II' de görülmektedir.

Tablo1. Stage Grupları (33).

Primer Tümör T

Tx: Primer tümör tayin edilmiyor.

To: Primer tümör bulgusu yok

Tis: İnsitu tümör, Tümör bulgusu olmayan paget hst.

T₁: Tümör 2 cm veya daha küçük

T_{1a}: Tümör 0,5 cm' den daha küçük

T_{1b}: Tümör 0,5 cm' den büyük, 1 cm' yi aşmamış.

T_{1c}: Tümör 1 cm'den büyük, 2 cm' yi aşmamış.

T₂: Tümör 2 cm'den büyük, 5 cm' yi aşmamış.

T₃: Tümör 5 cm' yi aşmış.

T₄: Tümörün boyutu ne olursa olsun cilt yada toraks duvarına doğrudan ulaşmış.

T_{4a}: Toraks duvarına ulaşmış

T_{4b}: Meme derisinde ödem, ülserasyon, yandaş deri lezyonları

T_{4c}: T_{4a}+T_{4b}

T_{4d}: Enflamatuvar meme kanseri.

Bölgesel LN'ları N

Nx: Bölgesel LN'ları değerlendirilemeyebilir.

No: Bölgesel LN metastazı yok.

N₁: Aynı taraf Aksiller LN' da bir veya daha fazla mobil LN.

N₂: Aynı taraf Aksillada konglomere veya fikse LN.

N₃: Aynı taraf mamma interna LN'da metastaz.

Uzak metastaz M

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemeyebilir

Mo: Uzak metastaz yok

M₁: Uzak metastaz mevcut

Tablo II. TNM'ye göre stagign.(33)

Stage 0:	T _{is}	N ₀	Mo
Stage 1:	T ₁	No	Mo
Stage IIA:	To	N ₁	Mo
	T ₁	N ₁	Mo
	T ₂	No	Mo
Stage IIB:	T ₂	N ₁	Mo
	T ₃	No	Mo
Stage IIIA:	To	N ₂	Mo
	T ₁	N ₂	Mo
	T ₂	N ₂	Mo
	T ₃	N ₁	Mo
	T ₃	N ₂	Mo
Stage IIIB:	T ₄	Herhangi N	Mo
	Herhangi T	N ₃	Mo
Stage IV:	M ₁ olan hastalar		

Tümör Grade'i

Tümör Grade'i patoloji raporunun standart bir parçası olup meme kanseri açısından prognostik önem taşır. Değerlendirmede nükleer yapılar incelenerek nükleer grade, nükleer yapılar tümör yapısı ile birleştirilerek histolojik grade sonuç olarak

bildirilir (35). Yayınlanmış birçok çalışma grade'leme sistemlerinin özgün prognostik önemini yansıtmaktadır (36). Yüksek grade kötü prognoz işaretidir (35).

Östrojen ve Progesteron Reseptörleri

Uzun yıllardan beri ileri meme kanserinde steroid reseptör durumu tedavi kararlarını vermede kullanılmaktadır. Knight ve ark. 1977 yılında erken meme kanserinde östrojen reseptörünün erken nüks açısından bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (37). Daha uzun takipli büyük çalışmalarda Östrojen Reseptör (ÖR) + hastalarda hastaliksız sağkalım ÖR(-) hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiş olup San Antonio ve NSABP verilerine göre hastaliksız sağkalım avantajı 5 yılda %10'dur (38).

ÖR ve PR ölçümü meme kanserinde tedavi biçimini belirlemede standart hale gelmiştir. Endokrin tedaviden yarar görecektir hastaların seçiminde yardımcıdır. ÖR düzeyi tümörden tümöre farklılıklar gösterir. Bu reseptörlerin tümördeki varlıkları iyi prognoz ile korelasyon gösterir ve hastalarda daha uzun hastaliksız sağkalım süreleri gözlenir. Buna karşın ÖR(-) ve PR(-) olan tümörler daha agresif hastalıkla birlikte ve hormonal tedaviye yanıt iyi değildir. Tümörlerin yaklaşık % 60'ı ÖR ve PR yönünden pozitifdir (39).

Östrojenler hücrelerin mitoz ve siklusa girişini regüle ederler. Hücre kinetiği çalışmaları, anti-östrojenlerin (Tamoxifen gibi) G1'de blok oluşturarak hücrelerin siklustaki geçiş sürelerini yavaşlattığını göstermiştir (40).

MEME KANSERİNDE TÜMÖR MARKERLERİ

Karsinoembriyjenik antijen (CEA)

Karsinoembriyjenik antijen (CEA) 180.000 dalton molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Bu onkofetal antijenin 6 farklı determinantı vardır ve farklı monoklonal

antikorlarla belirlenebilir. Embriyonik dönemde oluşan bu antijen doğumdan sonra baskılanır ve yetişkin serumunda çok düşük düzeyde bulunur. Yetişkin serumunda tekrar yüksek düzeyde tespit edilmesi maligniteye dönüşüm olarak kabul edilir (41).

CEA çoğunlukla kolon epitelyumunda yapılır ve barsağa sekrete edilir. Bu yüzden epitelyal malignitelerde önem taşır. Sigara içenlerde, bazı benign durumlarda ve ateşli hastalıklarda %10-20 oranında artmış serum CEA düzeyleri olabilir. Fakat bu konsantrasyon artışı 10 ng/ml sınır değerinin altındadır. Malignitelerde 10 ng/ml'nin üzerindeki artışlar önem taşır. CEA tümöre özgü spesifik bir belirleyici değildir. Meme, akciğer, pankreas, mide, kolon, rektum ve jinekolojik kanserlerde serum değerleri artabilir. Genellikle tümör yükü arttıkça, hastalığın evresi ilerledikçe ve karaciğer metastazlarında çok yüksek düzeylere çıkar (42).

Primer meme kanserinde serum CEA konsantrasyonu düşüktür. 625 primer meme kanserli hastaların sadece %7'sinde ameliyat öncesi CEA serum konsantrasyonu 10 ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur (43).

CA 15-3

Meme dokusunun epitelyal hücreleri tarafından üretilen yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein olan müsinleri belirlemek için çeşitli monoklonal antikorlar üretilmiştir. 200.000 dalton molekül ağırlığında sialillenmiş heterojen bir hücre yüzey glikoproteini olan Kanser Antijen 15-3 (CA 15-3), 115DS ve DF3 gibi iki monoklonal antikorla belirlenir. Tek zincir yapılı bu proteinin serum düzeyleri meme kanserlerinde yüksek düzeydedir (44).

CA 15-3 serum düzeyleri tümör yüküyle ilişkilidir. Tüm meme kanseri evreleri göz önüne alınarak yapılan bir çalışmada, grubun % 23.6'sında normalden yüksek değerler bulunmuştur (45). CA 15-3 düzeyi LN sayısı ile ilgili değildir, buna karşılık

evre ve hastalığın yayılımı ile ilişkili gözlenmiştir. Lokal ve bölgesel nüksü olanların %50'sinde, kemik metastazlı hastaların %70-80'inde ve multipl metastazlı hastaların %80-90'ında yüksek CA 15-3 düzeyleri mevcuttur (46).

Lenfovasküler invazyon;

Vasküler boşluğun tipi immünohistokimyasal olarak incelense bile kesin olarak tanımlanamaz. İnvazif karsinomların çevresinde lenfovasküler invazyonu saptamak erken lokal rekürrens ve uzak metastaz gelişebileceğine işaret eder(47).

MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Kanser tedavisinde, kabul edilebilir tedavi morbidite ve uzun süreli sağkalımların elde edilebilmesi amaçlanan nihai hedeftir. Gelişmiş ülkelerde meme kanseri insidansındaki artışlara rağmen, tarama programları ve tedavi alanlarındaki ilerlemelerden dolayı mortalitelerde azalmalar sağlanmıştır (48).

1894'te William Stevart Halsted'in başlattığı Radikal Mastektomi (RM) uygulamaları, adjuvan tedavilerin gelişmesi ve tümör biyolojisindeki ilerlemeler sonucunda, 1948'de Patey ve Dyson'un tanımlamış olduğu Modifiye Radikal Mastektomi (MRM) uygulamalarına ve daha sonra, 1970'li yıllardan sonra başlayan randomize çalışmaların uzun dönem sonuçlarının alınması ile Meme Koruyucu Tedavi (MKT) olarak tanımlanan, geniş tümör eksizyonu + aksiller diseksiyon ve radyoterapi prensibine dayanan tedavi uygulamaları güncellik kazanmaya başlamıştır.

Günümüzde ise aksiller diseksiyonun gerekliliği tartışılmakta ve sentinal nod uygulamaları yaygınlaşmaktadır.

BAZAL MEMBRAN VE LAMİNİN RESEPTÖRÜ

Epitel ve alttaki bağ dokusu arasında Bazal Membran (BM) olarak adlandırılan ince bir destek doku mevcuttur. Elektron mikroskopisinde bazal laminadan iki zon

ayırdelebilmektedir; Lamina Lucida; çok düşük dansitede epitelin bazal hücrelerine bitişik kısımdır, Lamina Densa; daha yüksek dansitede alttaki bağ dokuya oturan daha dış zondur (49).

Bazal Laminanın temel kimyasal yapısı Tip IV kollajen, laminin ve proteoglikanlardır. Büyük bir glikoprotein olan (9,000 kD) laminin temel olarak lamina Lucida'da lokalizedir. Spesifik reseptörlerle bir tarafıyla bazal membrana bir tarafıyla lamina densa'nın kollajenlerine bağlanmıştır. Bazal laminanın primer fonksiyonu epiteli desteklemektir (49).

Bazal membranın bir glikoproteini olan Laminin, tümör invazyonu ve metastazi içeren normal veya patolojik hücreli olaylarda görev almaktadır. Hücreler değişik tip reseptörlerle laminin'i bağlar. Laminin'i yüksek afiniteyle bağlayan 67 kD Laminin Reseptörü (LR) bir yüzeyel hücre proteindir. Laminin Reseptör ekspresyonu normal dokulara göre neoplastik dokularda yüksek oranlarda bulunduğu gösterilmiştir (50).

LRP/MVP RESEPTÖR

Major Vault Protein'in birçok kanserde kemoresistans rolü olduğu bilinmektedir. Örneğin: Akciğer kanseri (Bu yüzden Lung Resistance-Related Protein olarak ta adlandırılmaktadır.), lösemilerde ve over kanserlerinde (51).

Fakat şimdiye kadar bu konuda meme kanserlerinde geniş bir çalışma yapılmamış olup, Rose ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada LRP/MVPR pozitifliğinin aksiller nodal metastazların varlığı ile belirgin korelasyon gösterdiği tesbit edilmiştir. Fakat reseptör pozitifliği ile tedaviye cevap arasında istatistiksel uygunluk görülmemiştir (52).

MATERYAL VE METOD

Bu klinik çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Patoloji Anabilim Dallarında Ocak 2001- Şubat 2002 tarihleri arasında İnvaziv Duktal Karsinom tanısı konulan ve ameliyat edilen Stage I,II ve III meme kanserli kadın hastalarda yapıldı. Çalışmayla ilgili olarak Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı ve hastalar çalışmayla ilgili olarak bilgilendirildi.

Çalışma grubu olarak 50 İnvaziv Duktal Karsinom tanısı alan hasta ve kontrol grubu olarak ta 20 Memede fibroadenom tanısı alan hasta değerlendirmeye alındı. Kliniğe yatırılan kanser hastalarının tanıları patoloji departmanı tarafından doğrulandı. Hastalar servise kabul edildikten sonra rutin işlemleri başlatıldı. Anamnezleri alındı ve dosyalarına işlendi. Tetkik olarak Tam Kan Sayımı (CBC), Rutin Biyokimya, Kan

Grubu, Akciğer Grafisi Tümör markerleri (CEA, CA15-3), EKG, Meme Ultrasonografisi, Meme Mammografisi, Karın Ultrasonografisi incelemeleri yapıldı. Tüm hastalar ameliyat öncesinde anestezi bölümü tarafından değerlendirildi ve hastalara yapılacak ameliyat hakkında açıklayıcı bilgiler verildi. Uzak metastazı olan hastalar çalışmaya alınmadı.. Çalışma grubundaki hastaların İİAB, eksizyonel veya insizyonel biyopsi ile tanuları konulduktan sonra, şüpheli olanların ise peroperatif frozen section'la tanuları kesinleştikten sonra mastektomileri planlandı. Hastaların tümüne Modifiye Radikal Mastektomi (MRM) uygulandı. Kontrol grubundaki hastalara ise preoperatif hazırlıkları tamamlandıktan sonra eksizyonel biyopsi uygulandı. Operasyonla eksize edilen spesmenler Patoloji Anabilimdalı tarafından histopatolojik olarak değerlendirildi. Spesmenlerin makroskopik kesitleri yapılarak tümör boyutu değerlendirildi. Tüm vakaların Hematoksilen Eozinle boyalı tümöral kesitleri incelenerek tümörün histolojik yapısı, histolojik ve nükleer grade'i, lenfatik veya vasküler invazyon durumu,incelendi. Ayrıca immünohistokimyasal yöntemlerle östrojen ve progesteron reseptörlerinin pozitif ve negatifliği araştırıldı. Spesmende işaretli aksiller bölgedeki lenf nodülleri disseke edilerek reaktif ve metastatik LN'ları kaydedildi. Hastaların parafine gömülü tümöral doku kesitlerinde Laminin ve LRP/MVP reseptörleri immünohistokimyasal yöntemlerle çalışılarak sonuçları değerlendirmeye alındı. Postoperatif tümör evrelendirmesinde TNM sınıflandırılması kullanıldı.

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

Meme kanserli hastaların tümörlü dokuları ve kontrol grubunun fibroadenomlu dokularını içeren % 10 formalin tesbiti uygulanmış parafin bloklarından 55 mikronluk boyasız kesitler hazırlanarak lizinli lamlara alındı ve 60 °C'de etüv içerisinde 1 saat bekletildi. Kesitler 3 kez 10'ar dakika süreyle ksilolde bırakılarak deparafinize edildi. Yine kesitler 3 kez 10'ar dakika absölu alkolde bekletildikten sonra 5'er dakikadan 3 defa %96 lık alkolde bekletildi. Kesitler daha sonra 10 dakika distile su ile muamele edildikten sonra 5 dakika tamponlanmış yıkama solusyonunda yıkandı. Daha sonra lamlar boyama tablasına alınarak birer damla bloke edici solusyon damlatıldı.ve 5 dakika beklenildi. Formol fiksasyonu antijeni maskeliyebileceği için 10 dakika mikrodalga cihazında antijen retrieval solusyonu içinde %50 güç seviyesinde tutuldu. Daha sonra LR ve LRP/MVPR antikörleri ayrı lamlara damlatılarak 30 dakika beklendi. Sonrasında 10 dakika 1/10 oranında dilüe edilmiş sitrat buffer solusyonunda ve 10 dakika distile suda bekletildikten sonra kesitler boyama tablasına alındı ve 2-3 damla Biotin ve daha sonra 2-3 damla streptoavidin enzimi damlatılarak 10 dakika beklendi ve sitrat bufferli solusyonda 10 dk. tutuldu. Sonrasında DAB kromojeni damlatılarak 15-20 dk. beklendi ve 10 dk. distile suda tutulduktan sonra Mayer Hematoksilen içinde 2 dk. tutularak zıt boyanma elde edildikten sonra distile su ile yıkandı ve lamlar 10 dk. alkolde ve 10 dk. da ksilolde bekletildikten sonra lamlar gliserin jeli ile kapatılarak değerlendirmeye alındı. İmmünohistokimyasal yöntemlerle boyanan İDK ve Fibroadenom kesitlerindeki reseptör görünüşleri Resim I,II,ve III'de görülmektedir

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma grubu ile kontrol grubundaki Laminin ve LRP/MVP reseptörleri sonuçlarının değerlendirilmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. Meme kanserlerinde belirtilen pronostik faktörlerden Tümör stage'i, Tümör Boyutu, Aksiller LN tutulumu, histolojik ve nükleer grade ve ayrıca da yaş grupları ile laminin ve LRP/MVP reseptörler sonuçlarının değerlendirilmesinde ve menapoz durumu ve tümör marker sonuçları ve östrojen, progesteron reseptör durumları ile LR ve LRP/MVPR sonuçlarının değerlendirilmesinde ise yine Ki-Kare testi uygulandı. İstatistik değerlendirmeler; Windows ortamında SPSS programında yapıldı. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (53).

BULGULAR

Yapmış olduğumuz klinik çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularımız şu şekildedir. Çalışma grubunda 50 hasta bulunmaktadır. Yaşları 30 ile 81 arasında değişmekte olup ortalama yaş 49,38 idi. Yaş gruplarına göre dağılımı ise; 30-40 yaşları arasında 14 hasta, 41-50 yaşları arasında 18 hasta, 51-60 yaşları arasında 8 hasta ve 61 yaş ve üzeri 10 hasta bulunmaktaydı. Bunların 24'ü premenapoze 26'sı postmenapoze idi. Kontrol grubunda 20 hasta bulunmaktaydı, yaşları 31 ile 58 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 45,12 idi.

Çalışma grubundaki hastaların TNM sınıflandırılmasına göre 4'ü stage I, 39'u stage II ve 7'si Stage III olarak tesbit edilmişti. Tüm hastaların histopatolojik tanıları İnvaziv Duktal Karsinom'du. Hastaların patolojik spesmenlerinden tesbit edilen tümör

boyutlarına göre dağılımı ise şöyleydi; Tümör çapı 1 cm'nin altında 2 hasta, 1-2 cm arasında 8 hasta, 2-5 cm arasında 32 hasta ve 5 cm'nin üzerinde olan 8 hasta bulunmaktaydı. Aksiller bölge LN disseksiyonu ile elde edilen lenf nodlarının histopatolojik değerlendirilmelerinde ortalama 13,86 reaktif (0-34 arasında değişen) ve ortalama 3.76 metastatik (0-16 arasında değişen) LN'ları tesbit edildi. Metastatik LN tutulumu olmayan 15 hasta, 1-3 LN tutulumu olan 16 hasta, 4-9 LN tutulumu olan 12 hasta ve 10 'dan fazla LN tutulumu olan 7 hasta bulunmaktaydı. Yapılan Tümör Grade'i değerlendirmelerinde Histolojik Grade olarak; 3 hasta Grade I, 15 hasta Grade II ve 32 hasta Grade III idi. Nükleer Grade olarak; 3 hasta Grade I, 38 hasta Grade II ve 9 hasta grade III olarak belirlenmişti. Östrojen ve Progesteron reseptör incelemelerinde 12 hastada ÖR (+), 38 hastada ÖR (-) idi. Ayrıca 10 hastada PR (+), 40 hastada PR (-) idi. Çalışma grubunda yapılan Tümör Marker'leri değerlendirmelerinde CA 15-3, 32 hastada normal değerlerde ve 18 hastada normalden yüksek değerlerde bulunmuştu. CEA ise tüm hastalarda normal değerlerde bulunmuştu. Kontrol grubundaki Tümör Marker'i değerlendirmelerinde normal sınırlarda değerler gözlenmiştir.

Laminin ve LRP/MVP reseptör incelemelerinde elde edilen çalışma grubundaki sonuçlarımız şöyleydi; 21 (%42) hastada LR (+), ve 23 (%46) hastada LRP/MVPR (+) olarak tesbit edildi. Kontrol grubunda ise Laminin ve LRP/MVP reseptör incelemelerinde elde edilen sonuçlarımız şöyleydi; 2 (%10) hastada LR (+) idi ve hiçbir hastada LRP/MVPR (+)'liği tesbit edilmedi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Laminin ve LRP/MVP reseptör değerlendirmeleri sonuçları ile hastaların tesbit edilen prognostik değerleri arasındaki ilişkiler incelendi ve şu bulgular elde edildi:

Aksiller bölge LN disseksiyonu ile elde edilen lenf nodlarının histopatolojik değerlendirilmelerinde, metastatik LN tutulumu olmayan 15 hastanın 2'sinde (%13,3)

LR (+) ve 5'inde (%33,3) LRP/MVPR (+) bulundu, 1-3 LN tutulumu olan 16 hastanın 6'sında (%37.5) LR (+) ve yine 6'sında (%37.5) LRP/MVPR (+) bulundu, 4-9 LN tutulumu olan 12 hastanın 7'sinde (%58.3) LR (+) ve 8' inde (%66.6) LRP/MVPR (+) bulundu ve 10'dan fazla LN tutulumu olan 7 hastanın 6'sında (%85.7) LR (+) ve 4'ünde (%57.1) LRP/MVPR (+) bulundu. Metastatik LN oranı arttıkça LR reseptörleri Aksiller LN Grubu arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($P<0,05$), LRP/MVP reseptörleri ile olan ilişkilerinde anlamlılık görülmedi ($P>0,05$). Aksiller LN grubu ile LR ve LRP/MVPR arasındaki ilişkiler Tablo III'de görülmektedir.

TabloIII. Metastatik aksiller LN grupları ile LR ve LRP/MVPR arasındaki ilişkiler.

Met. aksiller.LN	N	LR(+)	%	LRP/MVP (+)	%
0	15	2	13.3	5	33.3
1-3	16	6	37.5	6	37.5
4-9	12	7	58.3	8	66.6
9<	7	6	85.7	4	57.1
			$P<0,05$		$P>0,05$

TNM sınıflanmasına göre stage I olan 4 hastanın hiçbirinde LR (+) değildi ve sadece 1'inde (%25) LRP/MVPR (+) bulundu. Stage II olan 39 hastanın 15'inde (%38.4)LR (+) ve 17'sinde (%43.5) LRP/MVPR (+) bulundu. Stage III olan 7 hastanın (%87.5) 6'sında LR (+) ve 7'sinde (%100) LRP/MVPR (+) bulundu. LR ve LRP/MVPR'leri ile Stage Grupları arasındaki ilişkilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu tesbit edildi ($P<0,05$) Stage Grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler Tablo IV'de görülmektedir.

Tablo IV. TNM. Stage Grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler.

	N	LR(+)	%	LRP(+)	%
Stage I	4	0	0	1	25.0
Stage II	39	15	38.4	15	43.5
Stage III	7	6	87.5	7	100.0
			P<0,05		P<0,05

Yapılan Tümör Grade'i değerlendirmelerinde; Histolojik Grade I olan 3 hastanın 1'inde (%33.3) LR (+) ve yine 1'inde (%33.3) LRP/MVPR (+) bulundu, Histolojik Grade II olan 15 hastanın 4'ünde (%26.6) LR (+) ve 6'sında (%40.0) LRP/MVPR (+) bulundu ve Histolojik Grade III olan 32 hastanın 16'sında (%50.0) LR (+) ve yine 16'sında (%50.0) LRP/MVPR (+) bulundu. Histolojik Grade grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmedi ($P>0,05$). Histolojik Grade grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler Tablo V'te görülmektedir.

Tablo V. Histolojik Grade grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler

	N	LR(+)	%	LRP(+)	%
H.Grade I	3	1	33.3	1	33.3
H.Grade II	15	4	26.6	6	40.0
H.Grade III	32	16	50.0	16	50.0
			P>0,05		P>0,05

Nükleer Grade I olan 3 hastanın hiçbirinde LR (+) değildi ve sadece 1'inde (%33.3) LRP/MVPR (+) bulundu. Nükleer Grade II olan 38 hastanın 17'sinde (%44.7) LR (+) ve 18'inde (%47.3) LRP/MVPR (+) bulundu ve Nükleer Grade III olan 9 hastanın 4'ünde (%44.4) LR (+) ve yine 4'ünde (%44.4) LRP/MVPR (+). Nükleer Grade grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmedi ($P>0,05$). Nükleer Grade grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler Tablo VI'da görülmektedir.

Tablo VI. Nükleer Grade grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler

	N	LR(+)	%	LRP(+)	%
N.Grade I	3	0	0	1	33.3
N.Grade II	38	17	44.7	18	47.3
N.Grade III	9	4	44.4	4	44.4
		$P>0,05$		$P>0,05$	

Yapılan Östrojen ve Progesteron reseptör incelemelerine göre ÖR (+) olan 12 hastanın 6'sında (%50.0) LR (+) ve yine 6'sında (%50.0) LRP/MVPR (+) bulundu ÖR (-) olan 38 hastanın 15'inde (%39.4) LR (+) ve 17'sinde (%44.7) LRP/MVPR (+) bulundu. PR (+) olan 10 hastanın 5'inde (%50.0) LR (+) ve 4'ünde (%40.0) LRP/MVPR (+), PR (-) olan 40 hastanın 16'sında (%40.0) LR (+) ve 19'ünde (%47.5) LRP/MVPR (+). Östrojen ve Progesteron reseptör durumları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmedi ($P>0,05$). Östrojen ve Progesteron reseptör grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler Tablo VII'de görülmektedir.

Tablo VII. ÖR ve PR grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler.

	N	LR(+)	%	LRP/MVP (+)	%
Östr. Rsp(+)	12	6	50.0	6	50.0
Östr. Rsp(-)	38	15	39.4	17	44.7
Prog. Rsp(+)	10	7	50.0	8	40.0
Prog. Rsp(-)	40	6	40.0	4	47.5
			P>0,05		P>0,05

Hastaların patolojik spesmenlerinden tesbit edilen tümör boyutlarına göre tümör çapı 1 cm'nin altında olan 2 hastanın hiçbirinde LR (+) ve LRP/MVPR (+)'liği bulunamadı. Çapı 1-2 cm arasında olan 8 hastanın 1'inde (%12.5) LR (+) ve yine 1'inde (12.5) LRP/MVPR (+) bulundu, çapı 2-5. arasında olan 32 hastanın 14'ünde (%43.5) LR (+) ve 16'sında (%50.0) LRP/MVPR (+) bulundu. Çapı 5 cm'nin üzerinde olan 8 hastanın 6'sında (%75.0) LR (+) ve 6'sında (%75.0) LRP/MVPR (+) bulundu. Tümör boyut grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu tesbit edildi (P<0,05). Tümör boyut grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler Tablo VIII'de görülmektedir.

Tablo VIII. Tümör boyut grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler

Tümör Boyutu(Cm)	N	LR(+)	%	LRP/MVP (+)	%
1>	2	0	0	0	0
1-2	8	1	12.5	1	12.5
2-5	32	13	43.5	16	50.0
5<	8	6	75.0	6	75.0
			P<0,05		p<0,05

Premenapoze olan 24 hastanın 11'inde (%45.8) LR (+) ve 13'ünde (%54.1) LRP/MVPR (+) olarak bulundu. Postmenapoze olan 26 hastanın 10'unda (%38.4) LR (+) ve yine 10'unda (%38.4) LRP/MVPR (+) olarak bulundu. Menapoz durumu ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmedi ($p>0,05$). Menapoz durumu ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler Tablo IX'da görülmektedir.

Tablo IX. Menapoz durumu ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler

	N	LR(+)	%	LRP/MVPR(+)	%
Premenapoze	24	11	45.8	13	54.1
Postmenapoze	26	10	38.4	10	38.4
			P>0,05	P>0,05	

Tümör Marker'leri değerlendirmelerinde CA 15-3 düzeyleri normal değerlerde olan 32 hastanın 12'sinde (%37.5) LR (+) ve 13'ünde (%40,6) LRP/MVPR (+) olarak bulundu. Normalden yüksek değerlerde olan 18 hastanın 9'unda (%50,0) LR (+) ve 8'inde (%44,4) LRP/MVPR (+) olarak bulundu. Tümör Marker düzeyleri ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($P>0,05$). Tümör Marker'leri ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler Tablo X'da görülmektedir.

Tablo X. Tümör Marker'leri ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler.

CA 15-3	N	LR(+)	%	LRP/MVPR(+)	%
Yüksek	18	9	50.0	8	44.4
Normal	32	12	37.5	13	40.6
			P>0,05	P>0,05	

Çalışma grubundaki CEA düzeyleri ve Kontrol grubundaki hem CEA hem de CA15-3 düzeyleri normal sınırlarda tesbit edildi.

Yaş grupları ile yapılan karşılaştırmalarda ise; 30-40 yaşları arasında bulunan 14 hastanın 5'inde (%37.5) LR (+) ve 6'sında (%42.8) LRP/MVPR (+) olarak bulundu. 41-50 yaşları arasında bulunan 18 hastanın 7'sinde (%38.5) LR (+) ve 6'sında (%33.3) LRP/MVPR (+) olarak bulundu. 51-60 yaşları arasında bulunan 8 hastanın 5'inde (%62.5) LR (+) ve 4'ünde (%50.0) LRP/MVPR (+) olarak bulundu. 61 yaş ve üzerinde olan 10 hastanın 4'ünde (%40) LR (+) ve 7'sinde (%70) LRP/MVPR (+) olarak bulundu. Yaş grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmedi ($P>0,05$).

Tablo XI. Yaş grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler

Yaş Grupları	N	LR(+)	%	LRP/MVP (+)	%
30-40	14	5	35.7	6	42.8
41-50	18	7	38.5	6	33.3
51-60	8	5	62.5	4	50.0
61ve <	10	4	40.0	7	70.0
			$P>0,05$		$P>0,05$

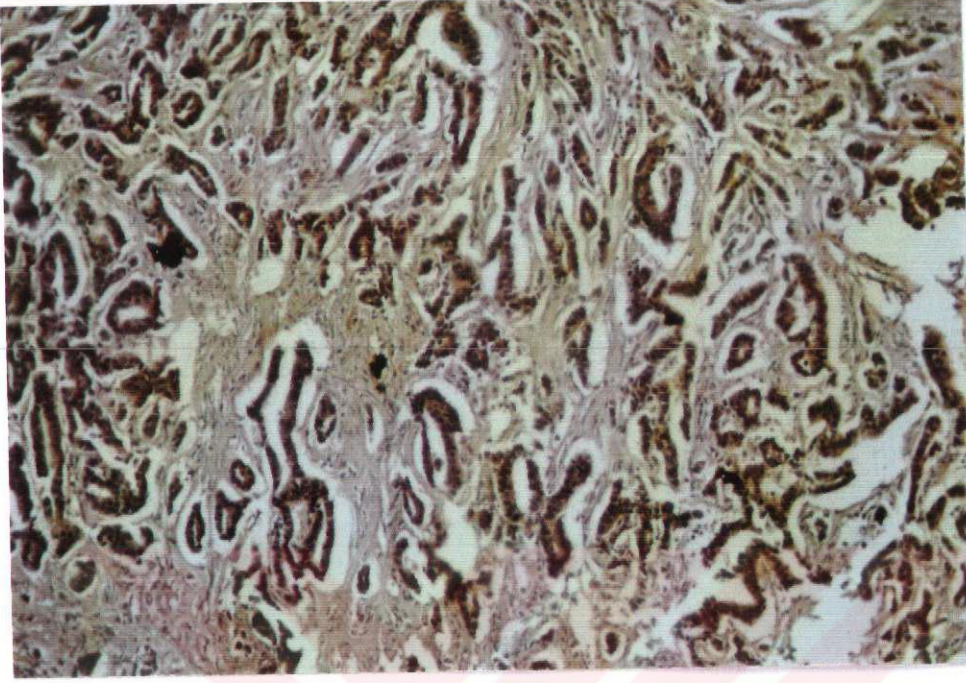
Lenfovasküler invazyon durumu ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler ise; İnvazyonu olan 17 hastanın 12'sinde (%70.5) LR (+) ve 11'inde (%64.5) LRP/MVPR (+) olarak bulundu, İnvazyon olmayan 33 hastanın 9'unda (%27.2) LR (+) ve 12'inde (%36.3) LRP/MVPR (+) olarak bulundu. LR ile olan ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($P<0,05$), LRP/MVPR'leri ile olan ilişkilerde istatistiksel

olarak anlamlılık görülmedi ($P>0,05$). Lenfovasküler invazyon durumu ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler Tablo XII'de görülmektedir.

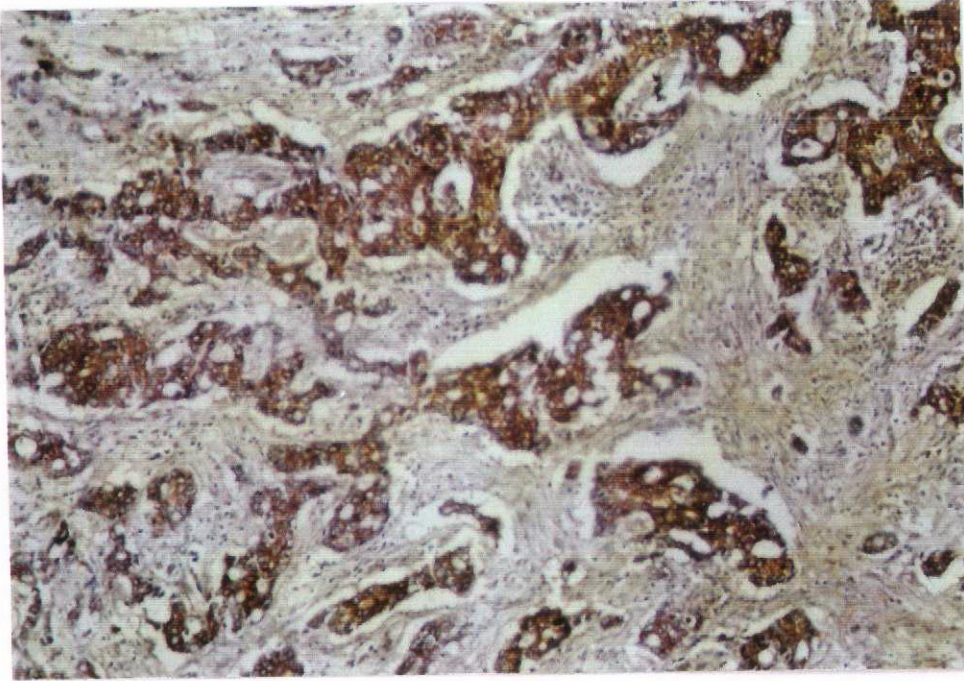
Tablo XII. Lenfovasküler invazyon durumu ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkiler.

L/V invazyon	N	LR(+)	%	LRP/MVPR(+)	%
Var	17	12	70.5	11	64.7
Yok	33	9	27.2	12	36.3
			$P<0,05$	$P>0,05$	

Resim I. İDK'da Laminin reseptörlerinin immünohitokimyasal yöntemle görüntülediği kesit resmi. (İmmünperoksidaz, X40 büyütme)



Resim II. LRP/MVP reseptörlerinin immünohistokimyasal yöntemle gösterildiği kesit resmi (İmmünperoksidaz, X40 büyütme)



Resim III. Memede Fibroadenomlu hastada Laminin Reptörlerinin

İmmünohistokimyasal yöntemle gösterildiği kesit resmi.

İmmünperoksidaz, X100 büyütme



TARTIŞMA

Kadınlarda kanser nedenli ölümlerde ilk sıraları alan ve en sık görülen tümör meme kanseridir (10). Meme kanserinde tarama çalışmaları ile erken tanı olasılığı ve buna paralel olarak ta uzun süreli sağkalım oranları izlenmiştir. Bu durum tedavi modalitelerinin uzun dönemde ortaya çıkardıkları morbiditelerin tartışılmasına neden olmuştur (3,4). Günümüzde prognostik faktörlerden bazı klinik durumlarda önemli yararlar sağlanmaktadır. Bunlar prognozu çok iyi olup lokal tedavi sonrası sistemik tedaviden yarar görecektir hastaların tanımlanması, prognozu çok kötü olup daha agresif tedaviye ihtiyaç duyulan hastaların belirlenmesi ve lokal tedavi sonrası hangi hastanın hangi tedaviden yarar göreceğinin belirlenmesi olarak ifade edilebilir (6). İDK'ların yaklaşık üçte ikisinde aksiller LN tutulumu izlenmektedir (54). Ancak bunların

%25'inde rekürrens görülür ve hastalar bu nedenle kaybedilir (55). Bizim çalışmamızda aksiller LN tutulumu toplam 35 hastada (%70) mevcuttu. Primer meme kanserine mevcut yaklaşımlar açısından anahtar kararlardan bazıları prognostik faktörlerin belirlenmesine ihtiyaç olduğu yönündedir. Prognostik faktör adjuvant sistemik tedavi olmaksızın toplam yaşam süresi ile ilişkili biyolojik ve klinik ölçüm olarak tanımlanmaktadır (22). Meme kanseri tedavisinde kullanılan prognostik faktörler;

-Aksiller Lenf Nodu (LN) tutulumu

-Tümörün Büyüklüğü

-TNM Stage' i

-Histolojik Alt tip

-Nükleer Grade

-Histolojik Grade

-Östrojen ve Progesteron Reseptör durumu olarak belirtilmektedir(23). Birçok klinik çalışmada LN(-), 1-3 LN(+), 4-9 LN(+) ve 10'un üzeri LN(+) olarak gruplandırılmakla birlikte tutulan LN sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenmiştir (25). Gao L, ve ark'larının 37'si aksiller metastazlı 109 vakalık meme kanserli hastalarda yapmış oldukları çalışmada 32 vakada (%29.4) ve aksiller metastazı olan 5 hastada LR pozitif bulunmuş olup pozitif vakaların negatif vakalarla olan karşılaştırılmalarında önemli bir şekilde kötü prognoz gösterdiklerini bulmuşlardır. Sonuç olarakta LR durumunun meme kanserinin prognozunu hakkında önceden fikir vermede çok önemli bir biofaktör olabileceğini ifade etmişlerdir (56). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, metastatik LN tutulumu olmayan 15 hastanın 2'sinde (%13.3) LR (+) ve 5'inde (%33.3) LRP/MVPR (+) bulundu, 1-3 LN tutulumu olan 16 hastanın 6'sında (%37.5) LR (+) ve yine 6'sında (%37.5) LRP/MVPR (+) bulundu, 4-9 LN tutulumu olan 12 hastanın 7'sinde (%58.3) LR (+) ve 8' inde (%66.6) LRP/MVPR (+)

bulundu ve 10'dan fazla LN tutulumu olan 7 hastanın 6'sında (%85.7) LR (+) ve 4'ünde (%57.1) LRP/MVPR (+) bulundu. Metastatik LN oranı arttıkça LR reseptörleri Aksiller LN Grubu arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunurken , LRP/MVP reseptörleri ile olan ilişkilerinde anlamlılık görülmedi . Bu da bize LR'lerinin aksiller LN metastazi durumunu önceden tahmin etme konusunda fikir verebileceğini düşündürmektedir. Fakat LRP/MVPR'leri için aynı şeyleri söyleyemeyiz.

Costronovo V, ve ark.'nın yapmış olduğu 26 benign ve 55 malign meme hastasında immünohistokimyasal teknikle LR değerlendirmeleri yapılmış ve malign örneklerden alınan smearların % 51 oranında anlamlı pozitif sonuçlar verdiği ve meme lezyonlarının prognozunun değerlendirilmesinde kıymetli bir veri olabileceği önerilmektedir (57). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada malign hastaların % 42 sinde LR (+) olarak tesbit edilmiş olup kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılıklar mevcuttu.

Martignone S ve Ark.'nın yapmış oldukları 1160 vakalık bir çalışmada LR ekspresyonu ile erken yaş, premenapozal durum, pozitif aksiller LN'ları, peritümöral lenfatik invazyon ve tümör çapı ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulmuşlar ve LR pozitifliği ile kötü prognoz arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulmuşlardır. Ayrıca LR negatif tümörlü hastalarda 20 yıllık sağkalım oranı %50 iken LR pozitif tümörlü hastalarda 13 yıllık sağkalım oranı %50 bulunmuştur (58). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada Aksiller LN metastaz durumu lenfovasküler invazyon, ve tümör çapı ile LR'leri arasında anlamlı ilişkiler bulunmasına rağmen Yaş ve menapozal durumla olan ilişkilerinde istatistiksel anlamlılık bulunamamıştı.

Meme kanserinde metastaz ve sağkalımdaki Laminin ve LR'leri ile yapılan bir çalışmada LR(+) ve LN tutulumu olan meme kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen bağımsız bir faktör olduğu tesbit edilmiştir (59). Marques LA ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada Laminin, östrojen ve progesteron reseptörlerinin olası

prognostik rolleri ve hastalıkla ilgili diğer faktörler kapsamlı olarak incelenmiş ve LR pozitif tümürlü hastaların negatif tümürlü hastalara göre %40 oranında rekürrens riski olduğunu tesbit etmişlerdir (59). Bizim yaptığımız çalışmada Östrojen ve Progesteron Reseptörleri ile LR ve LRP/MVPR'leri ile olan ilişkilerde anlamlılık görülmemiştir. Şimdiye kadar LRP/ MVP reseptörleri ile meme kanserlerinde geniş bir çalışma yapılmamış olup Rose ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada LRP/MVPR pozitifliğinin aksiller nodal metastazların varlığı ile belirgin korelasyon gösterdiği tesbit edilmiştir. Ayrıca reseptör pozitifliği ile tedaviye cevap arasında istatistiksel uygunluk görülmemiştir (52). Bizim aksiller LN tutulum oranları ile LRP/MVPR'ü pozitifliği ile olan ilişkilerde istatistiki olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır.

Diadone MG ve ark.'nın yapmış oldukları 187 LN negatif vakalık serilerinde değerlendirdikleri LR (+) incelemelerinde 6 yıllık takipte nüks olmadan sağkalm süreleri ile olan ilişkilerinde istatistiki olarak anlamlı ilişki tesbit edilememiştir (60).

Memenin ince iğne aspirasyon biyopsisi cerrahi rezeksiyon öncesi şüpheli lezyonların değerlendirilmesi için çok değerli bir tetkiktir. Laminin R'nün artmış ekspresyonu kanser hücrelerinin artmış fenotipleriyle (özellikle kolon ve meme kanserlerinde) ilişkilendirilmiştir (60).

CA 15-3 serum düzeyleri tümör yüküyle ilişkilidir. Tüm meme kanseri evreleri göz önüne alınarak yapılan bir çalışmada grubun % 23.6'sında normalden yüksek değerler bulunmuştur (42). Bizim çalışmamızda'ki IDK'ların 18'inde (%36) normalden yüksek bulunmuştu. Ayrıca LR ve LRP/MVPR'leri ile olan ilişkilerinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır.

Tümör boyutu ile aksiller LN tutulum ilişkisini araştıran bir çalışmada çapı 0,5 cm'nin altında olan tümörlerde aksiller LN tutulum oranı %20 civarında iken çapı 5 cm'nin üzerinde olan tümörlerde bu oran %70'lere kadar yükseldiği gösterilmiştir (31).

1 cm'nin altındaki tümörlerde 20 yıllık nüks oranı %12 civarındadır (32). Bizim yaptığımız çalışmada tümör çapı 1 cm'nin altında olan 2 hastanın hiçbirinde LR (+) ve LRP/MVPR (+) bulunamadı. Çapı 1-2 cm arasında olan 8 hastanın 1'inde (%12.5) LR (+) ve yine 1'inde (12.5) LRP/MVPR (+) bulundu, çapı 2-5. arasında olan 32 hastanın 14'ünde (%43.5) LR (+) ve 16'sında (%50.0) LRP/MVPR (+) bulundu. Çapı 5 cm'nin üzerinde olan 8 hastanın 6'sında (%75.0) LR (+) ve 6'sında (%75.0) LRP/MVPR (+) bulundu. Tümör boyut grupları ile LR ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu tesbit edildi ($P>0,05$). Burada da tümör boyutu arttıkça hem prognozun kötüleşeceği hem de kemoterapiye direnç gelişebileceği konusunda fikirler vermektedir.

Meme kanserlerinin % 60'ı Östrojen ve Progesteron reseptörleri yönünden pozitifdir. Bu reseptörlerin tümördeki varlıkları iyi prognoz ile korelasyon gösterir. Bizim yaptığımız çalışmada %24 oranında ÖR(+) ve %20 oranında PR(+) tesbit etmiştik. Ayrıca LR ve LRP/MVPR'leri ile olan ilişkilerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi ($P>0,05$).

İnvazif karsinomların çevresinde lenfovasküler invazyonu saptamak erken lokal rekürrens ve uzak metastaz gelişebileceğine işaret eder (47). Kötü prognozla ilgilidir. Bizim yaptığımız çalışmada da Lenfovasküler invazyon 17 hastanın 12'sinde (%70.5) LR (+) ve 11'inde (%64.7) LRP/MVPR (+) olarak bulundu, İnvazyon olmayan 33 hastanın 9'unda (%27.2), LR (+) ve 12'inde (%36.3) LRP/MVPR (+) olarak bulundu. LR ile olan ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($P<0,05$), LRP/MVPR'leri ile olan ilişkilerde istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi ($P>0,05$). Bu bulgu bize LR'lerinin lenfovasküler invazyonun önceden tahmininde yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Tümör stage'i arttıkça pronozun kötüleştiği bilinmektedir. Yaptığımız çalışmada stage I olan 4 hastanın hiçbirinde LR (+) değildi ve sadece 1'inde (%25) LRP/MVPR (+) bulundu. Stage II olan 39 hastanın 15'inde (%38.4)LR (+) ve 17'sinde (%43.5) LRP/MVPR (+) bulundu. Stage III olan 7 hastanın (%87.5) 6'sında LR (+) ve 7'sinde (%100) LRP/MVPR (+) bulundu. LR ve LRP/MVPR'leri ile Stage Grupları arasındaki ilişkilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu tesbit edildi ($P<0,05$). Burada Stage grupları ile LRP/MVPR leri arasında istatistiki anlamlılık olması Stage arttıkça kamoterapiye resistansın artmış olabileceğini düşündürmektedir.

Tümör Grade'i patoloji raporunun standart bir parçası olup meme kanseri açısından prognostik önem taşır. Yüksek grade kötü prognoz işaretidir (35). Yayınlanmış birçok çalışma grade'leme sistemlerinin özgün prognostik önemini yansıtmaktadır (36). Yapmış olduğumuz çalışmada ise Tümör Grade'i ile LR ve LRP/MVPR'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmemiştir ($P>0,05$).

Son yıllarda meme kanserlerinde aksiller disseksiyonun gerekliliği tartışılmakta olup Marco G ve ark'larının aksiller disseksiyon uygulamadan cerrahi uyguladığı 401 vakalık serilerinde ortalama 62 aylık izlem süresinde, hastalarda 30 aylık bir sürede aksiller nüks izlenmemiş ve daha sonra aksiller metastaz gelişen 19 hastaya aksiller disseksiyon uygulanmış. Yapılan aynı çalışmada retrospektif olarak tümör kesitlerinin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmelerinde Laminin reseptörleri negatifliği ile aksiller nükslerin az görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olduğu bulunmuştur (61).

Bu yüzden aksiller disseksiyonun tartışmalı olduğu hastalarda tümöral dokudan laminin reseptör değerlendirmelerinin yapılmasının hastanın aksiller nüksü ve prognozu hakkında katkılarının olabileceği düşünülmesi gereken önemli bir konu olacaktır.

Yaptığımız çalışmada dikkati çeken diğer bir durum ise LRP/MVPR'lerini prognostik faktörlerle ilişkilerinin değerlendirilmesinde sadece tümör boyutu ve TNM Stage'i ile anlamlı ilişkileri olması diğer faktörle, özellikle aksiller LN tutulumu ile anlamlı ilişkilerinin bulunmaması bu reseptörün lokal nüks ve prognoz değerlendirmelerinde olabilecek katkılarından ziyade, sadece tümörün kemoterapiye olabilecek resistansını ortaya koymada ve hastalara daha agresif tedavilerin planlanmasında katkısının olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda geniş serili yeni çalışmaların yapılması ve yeni bulguların ortaya çıkarılması ile LR ve LRP/MVPR'lerinin klinik kullanımının yaygınlaşması yararlı olacaktır.



SONUÇLAR

Ocak 2001- Şubat 2002 tarihleri arasında İnvaziv Duktal Karsinom tanısı konulan ve ameliyat edilen Stage I,II ve III meme kanserli kadın hastalarda yapılan bu klinik çalışma da LR'leri ve LRP/MVPR'leri ile meme kanserindeki prognostik faktörler ve hastaların yaş grupları, menapoz durumları lenfovasküler invazyon durumları değerlendirilmiş olup, çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar;

I-Laminin Reseptörü ile Aksiller LN tutulumu, tümör boyutu, Tümörün TNM Stage'i ve lenfovasküler invazyonla olan ilişkilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (P<0,05).

II-Laminin Reseptörü ile Menapoz durumu, Histolojik ve Nükleer Grade, Östrojen ve Progesteron reseptör durumu, Hasta yaş grupları ve Tümör marker düzeyi (CA 15-3) ile olan ilişkilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmedi (P>0,05).

III-LRP/MVP reseptörleri ile sadece Tümörün TNM stage'i ve Tümör boyutları arasındaki olan ilişkilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($P<0,05$).

VI-LRP/MVP reseptörleri ile Menapoz durumu, Histolojik ve Nükleer Grade, Östrojen ve Progesteron reseptör durumları, Aksiller LN tutulumu, Tümör marker düzeyi, Lenfovasküler invazyon durumu ile olan ilişkilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmadı ($P>0,05$).



ÖZET

Bu klinik çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Patoloji Anabilim Dallarında Ocak 2001- Şubat 2002 tarihleri arasında İnvaziv Duktal Karsinom tanısı konulan ve ameliyat edilen Stage I,II III meme kanserli kadın hastalarda yapıldı.

Amaç: Meme kanserli hastalarda prognostik faktörler olarak kabul edilen Tümör boyutu, Aksiller LN tutulumu, TMN Stage'i, Histolojik ve nükleer grade'i, Östrojen ve Progesteron Reseptör durumları, ile LR'leri ve LRP/MVPR'leri arasındaki ilişkileri incelemektir.

Materyal Metod: Çalışmada İnvaziv Duktal Karsinom tanısı konulan 50 hasta çalışma grubu ve Memede fibroadenom tanısı konulan 20 hasta kontrol grubu olarak belirlendi. İDK'lu hastalara MRM ve FA'lu hastalara eksizyonel biyopsi yapıldı. Spesmenler Patoloji ABD'da histopatolojik olarak değerlendirildi.Tümör içeren

parafinli bloklar ve FA bloklarını immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilerek LR ve LRP/MVPR incelemeleri yapıldı.

Bulgular: Laminin ve LRP/MVP Reseptörleri çalışma grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tesbit edildi ($P<0,05$). Laminin reseptörleri ile prognostik faktörlerden Aksiller LN tutulumu, Tümörün TNM Stage'i, Tümör Boyutu ve ayrıca lenfovasküler invazyon durumu ile olan karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmasına rağmen ($P<0,05$), Menapoz durumu, Histolojik ve Nükleer Grade, Yaş grupları, Tümör marker düzeyleri ve ÖR ve PR durumları ile olan karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($P>0,05$). LRP/MVPR'leri ile Tümör Boyutu ve TNM Stage'i ile ilişkilerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmuşken ($P<0,05$) Aksiller LN tutulumu, Yaş grupları, ÖR ve PR durumları Lenfovasküler invazyon Histolojik ve Nükleer Grade ve Menapoz durumu Tümör marker düzeyi ile olan ilişkilerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar görülmemiştir ($P>0,05$).

Sonuç: Memenin İDK'lerinde Laminin reseptör değerlendirmeleri hastalığın prognoz tayininde katkılarının olabileceği ve LR'nün bir prognostik faktör olarak gündeme getirilmesi amaçlanmakla birlikte bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz. LRP/MVPR'lerinin ise meme kanserinde prognoz tayininden ziyade kemoterapiye direçli vakaların ortaya çıkarılmasında katkılarının olabileceğini önermekteyiz.



SUMMARY

This clinical study was carried out as thesis in Department of General Surgery and Pathology, Erciyes University and Faculty of Medicine between January 2001 and February 2002. Female patients who were diagnosed and invasive ductal carcinoma at stages I,II,III were included in this study

Aim to: To asses the correlation between prognostic factors of patients with breast carcinoma; which are tumor size, axillary lymph node metastasis, histological and nuclear grading, estrogen and progesteron receptor stuation, TNM staging and LR, LRP/MVPR

Material and Methods: For this study clinical 50 patients with invasive ductal breast carcinoma as study group and 20 patients with fibroadenoma as control group

were determined. Excisional biopsy was performed to the fibroadenoma patients and MRM was performed to the invasive ductal carcinoma. Paraffined blocks which contains tumoral tissue and FA blocks were examined methods by histopathological methods for microscopic diagnosis and by immunohistochemical methods for estrogen , progesteron, Laminin and LRP/MVPR antigens.

Results: Tissue laminin and LRP/MVPR are higher statistically significant level in study group than control group ($P < 0,05$). There were statistically significant correlations between LR and prognostic factors which are axillary LN, TNM staging, tumor size and lymphovascular invasion were found ($P < 0,05$). No significant results were found with menoposal situation , histologic and nuclear grading , tumor marker levels and estrogen and PR situation ($P > 0.05$). Although there were stastically significant correlations between LRP/MVPR and tumor size, TNM staging. No statistically significant results were found between axillary LN metastasis, aging, estrogen and PR positivity, lymphovascular invasion, menoposal situation , histologic and nuclear grading of tumor marker, levels ($P > 0.05$).

Conclusions: There a strong contrubution for the prognosis of invasive ductal carcinoma and LR. In addition LR can be prognostic factor and for this purpose we need more extensive study. We offer that ; If LR/ MVPR levels were higher in breast ca patients who would be resistant to chemotherapy rather than determination of prognosis.

KAYNAKLAR

- 1-Kerlikowske K, Grady D, Barclay C, Sickles EA, Ernster V. Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. JAMA 1996;276:39-43.
- 2- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, . Cancer J Clin 1993; 43:4-26
- 3- Foster RS, Costanza MC. Breast self examination practices and breast cancer survival. Cancer 1984; 53:167-170.
- 4-Spratt JS, Donegan WL,. Screening and follow-up. In Donegan WL, Spratt JS (eds) Cancer of the Breast. Philadelphia, W.B Saunders Co. 1995. pp473-491
- 5- Fisher B, Fisher ER. Transmigration of lymph nodes by tumor cells. Science 1996; 152:1397-1398
- 6- Sevil İ. Meme kanserinin doğal seyri ve prognostik faktörler. Erkan T, Meme Kanseri. İstanbul 1996, Syf 78-79.
- 7-Terranova VP, Rahrback DH, Martin GR. Role of lamini in the attachment of PAM 212 (epithelial) cells to basement membrane collagen. Cell 1980;22:719-728.
- 8- Liotta LA, Rao CN, Barsky SH. Tumor invasion end the extracellular matrix. Lab Invest 1983;49:636-544.
- 9-Schaffer GL, Schroeijers AB, İzquierdo MA, Weierner EA,Scheper RJ:Lung resistance-related protein/ major vault protein and vaults in multi drug-resistant cancer. Curr Opin Oncol 2000;12:550-556
- 10-National cancer control programmes. World Healt Organization (1th) England 1995, pp5-13

- 11- Nejat D. Meme kanserinin biyolojisi. Erkan T, Meme Kanseri. İstanbul 1996 Syf 40-41
- 12-Tannock İF, Hill RP. The basic science of oncology 2nd ed. New York Mc Graw-Hill,1992 pp182-193
- 13-Kirby İB, Michael PV, Edward MC.Breast in: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds), Principles of Surgery(7th). Mc Graw-Hill, USA1999, pp533-99
- 14-Tavassoli F, Pathology of breast. Appletton and Lange Norwalk, Connecticut 1992, pp 294-96
- 15- Rosai J, Acherman's Surgical Pathology (7th). St. Louis, Toronto, Washington 1989, pp1226-29
- 16-Tavassoli Fa. Pathology of breast. Appletton and Lange Norwalk, Connecticut 1992, pp 294-96
- 17-Kohn EC, Liotta LA.Molecular insights into cancer invasion: strategies for prevention and intervention. Cancer Res 1995;55:1856-1858.
- 18-Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphocenetic regulator. Science 1990; 251:1451-1452.
- 19-Gabbert H. Mechanisms of tumor invasion: evidence from in vivo observation. Cancer Metastasis Rev 1985; 4;283-289
- 20-Crawforg HC, Matrisian LM.Tumor end stromal expression of matrix metalloproteinases and their role in tumor progression. Invasion Metastasis 1994;14:234-240.
- 21-Sevil İ. Meme kanserinin doğal seyri ve prognostik faktörler. Erkan T, Meme Kanseri. İstanbul 1996, Syf 81-82.
- 22-Robert BD, Marc EL.Cancer of the Breast. Cancer, Priciples and Practice of Oncology. Fifth Edition, Philadelphia.1997 pp1441-1453.

- 23- Sevil İ Meme kanserinin doğal seyri ve prognostik faktörler Erkan T, Meme Kanseri. İstanbul 1996.82-83
- 24- McCarty Jr KS, Tucker JA:Breast. In:Sternberg SS, ed. Histology for pathologists. New York: Raven Press, 1992. pp 893-902,
- 25- Fisher B, Bauer M, Wickerman DL,et al: Relation of number of positive axillary lymph nodes to the prognosis of patient with primary breast cancer: an NSABP update. Cancer 1983;52:1551-59
- 26-Tavassoli F, Pathology of Breast. Appplton and Lange. Norvalk 1992.pp 1-24,
- 27- Mitra L, Mac Rae KB: A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: does axillary lymph node metastasis represent biology or cronology? Eur J Cancer 1991;27:1574-1582
- 28-Adair F, Berg J, Joubert L: Long term follow-up breast cancer patients: the thirty year report. Cancer 1974;33:1145-1152.
- 29- Koscielny S,Tubiana M,Le M,et al: Breast cancer relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. Br J Cancer.1984;49:709-718..
- 30- Mc Guire WL, Clark GM: Prognostic factors and tretment decisions in axillary node negative breast cancer. N Engl J Med 1992;326:1756-1768.
- 31-Carter C, Allen C, Henson D: Relation of tumor size, lenf node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 1989;63: 181-193.
- 32-Rosen P, Groshen S, Siago P, et al:A long-term follow-up stage I and stage II breast carcinoma. J Clin Oncol 1989;7:355-368.
- 33-Metin Ü: Meme kanserinde klinik bulgular ve evreleme, Meme Kanseri, Editör Erkan T. İstanbul 1997, syf 129-130.

- 34-Spiessl B, Beahrs OH, Hermonek P, et al: Illustrated guide to the TNM. Classification of malignant tumors. TNM Atlas, Berlin, Newyork, Third edition, Springer- Verlog, 1989. pp173-183.
- 35-Bloom HJ, Richardson WW:Histolojical grading and prognosis in breast cancer. Ann Int Med 1989;111:73-77.
- 36-Schumaher M, Schmoor C, Sauerbrei WW, et al: The prognostic effect of histolojical tumor grade in node negative breast patients. Breast Cancer Res treat 1993;25:235-247.
- 37-Knight WA III, Livinston RB, Gregorj EJ, et al: Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. Cancer Res 1977;37: 4669-75.
- 38-Clark GM, Mc Guire WL: Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. Semin Oncol 1988;15:20-32
- 39-Fisher B, Osborne CK, Margdose R, Bloomer W: Neoplasms of the breast. In: Cancer Medicine. 3rd edition. Editors: Holland JF, III Frei E, Bast Cr Jr, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR. Philadelphia, Lea and Febiger. 1993. pp1706-1709.
- 40-Osborne CK, Boldt DH, Clark GM and Trent JM: Effects of tamoxifen on human breast cancer cell cycle kinetics. Accumilation of cells in early G1. Cancer Res 1983;43: 3583-3591
- 41 -Gold P, Freedman SO: Spesifik carcinoembriyonic antigen of the human digestive system. J Exp. Med. 1965;122;467-487,
- 42-Tsavaris N, Vonarta K, Tsoutsostt, et al : Carcinoembriyonic antigen (CEA), alfa-fetoprotein, Ca 19-9 and CA 12-5 in advanced colorectal cancers (ACC). Int. J. Bio' markers 1993;8: 88-93.

- 43 -Wang DY, Bulbrook RD, Hayward JL, et al: Relationship between plasma carcinoembryonic antigen and prognosis in women with breast cancer. *Eur. J. Cancer* 1975;11: 615-618.
- 44-Sell S: Cancer of the 1990's. *Clin. Lab. Med* 1990;10: 1-10.
- 45 -Gion M, Miona R, Dittadi R, et al: Evaluation of CA 15-3 serum levels in breast cancer patients. *J. Nucl. Med. and Allied Sci.* 1986;30:29-36.
- 46.-Yasasever V, Karaloğlu D, Ertürk N et al ; Diagnostic value of the tumor markers in breast cancer. *Eur. J. Gynaec. Oncol.* 1994;15: 33-36,
- 47-Clemente CG, Boracchi P, Andreobs S, et al . Peritumoral lymphatic invasion in patient with node negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1396-1403.
- 48-Sprat JS, Donegan WL, Screening and follow-up. In Donegan WL, Sprat JS (eds) *Cancer of the breast*. Philadelphia, WB Saunders co. 1995.
- 49-Bloom and Fawcett. *A Textbook of Histology*. Twelfth edition .Don W Fawcett.MD. 1996.pp72-73
- 50-Viacava P, Naccarato AG, Collecchi P, et al. The spectrum of 67 kD Laminin Receptor expression in breast carcinoma progression. *J Pathol* 1997;182:36-44
- 51-Scheffer GL. Schoreder AB, Izquierdo MA,Wiemer EA, Scheper RJ: Lung resistance-related protein/ Major vault protein and vaults in multidrug-resistant cancer. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 550-556
- 52-Rose S, Severino GR, Marino P, et al: Expression of LRP and MDR1 in locally advanced breast cancer predicts axillary node invasion at the time of rescue mastectomy after induction chemotherapy. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 183-191.
- 53- Hayran M,Özdemir O:Bilgisayar, İstatistik ve Tıp (2th). Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1996

- 54-Mc Guire WWL. Prognostic factors and treatment decisions in axillary node negative breast cancer. *N Eng J Med* 1992; 326:1756-1761.
- 55-Weider N, Cady B, Goodson HW. Pathologic prognostic factors for patient breast carcinoma. Which factors are important. *Surg Oncol Clin North Am* 1997;3:3515-3523.
- 56-Gao L, Ding H, Chen L. The relationship between laminin and laminin receptor expression to metastasis and survival of breast carcinomas. *Zhonghua Bing Li Xue Zhi* 1998;27:31-34.
- 57-Castronovo v. Colin C, Claysmith AP, et al. Immunodetection of the metastasis-associated receptor in human breast cancer cells obtained by fine-needle aspiration biopsy. *Am J Pathol* 1990;137: 1373-81.
- 58 -Martignone S, Menard S, Bufalino R, et al, Prognostic significance of 67-kilodalton laminin receptor expression in human breast carcinomas. *J Natl Inst* 1993;85:398-402.
- 59-Marques LA, Franco EL, Torloni H et al. Independent prognostic value of laminin receptor expression in breast cancer survival. *Cancer Res* 1990;50:1479-1483.
- 60-Diadone MG, Silvestrini R, D'Errico A, et al. Laminin receptors, collagenase IV and prognosis in node-negative breast cancers. *Int J Cancer* 1991;48:529-532.
- 61-Marco G, Roberto A, Natale C, et al. Breast cancer patients without axillary surgery. *Ann of Surg* 2000;232:1-7.

18. 2000
BIBLIOTECA DI TORINO