

MEME KANSERLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prof Dr Tülay CANDA (*)

GİRİŞ

Meme kanserleri kadınlarda en çok görülen kanserlerdendir. Yine kadınlarda kanser ölümleri içinde de başta gelmektedir.

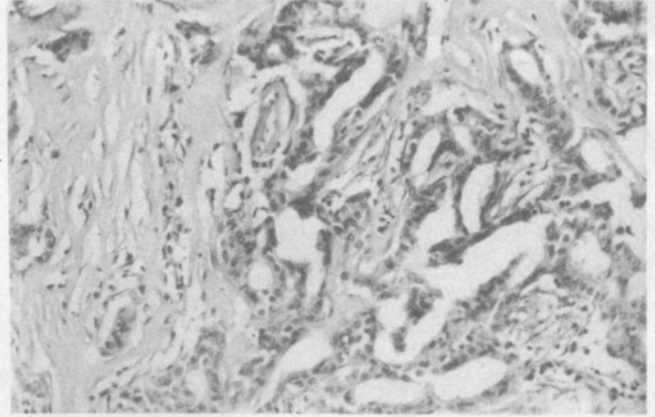
Meme kanserlerinin görülme sıklığında giderek artış gözlenmekte ve ABD' de 1965 de 100.000/69 iken şimdiki yıllarda 100.000/107 ye ulaşmıştır, bu artış 55 yaşın altındaki ve siyah derili kadınlarda daha çoktur(30). Meme kanserlerinin prognozunu belirleyen çeşitli etkenler bulunmaktadır. Özellikle erken evre meme kanserlerinde prognostik faktörlerin saptanması, seçilecek sağaltımı belirlemektedir.

Erken evre meme kanserlerinde adjuvan kemoterapinin uygulanıp uygulanmaması ve seçilecek kemoterapi biçimi, patolojik materyelde belirlenecek kötü prognostik faktörlere göre yapılmaktadır.

Meme kanserlerinde prognostik faktörlere yönelik çeşitli çalışmalar bulunmaktadır, ancak belirlenen bu faktörler yine de yetersiz kalmakta ve yeni prognostik faktörlerin belirlenmesi için araştırmalar sürdürülmektedir.

Meme kanserlerinin prognozunu belirleyen başlıca etkenler:

1. Fiziksel etkenler
2. Klinik özellikler
3. Patolojik özellikler



Resim 1 : Derece I invaziv duktal karsinom(DEÜTF,Prot No:6342/93,H+E X100).

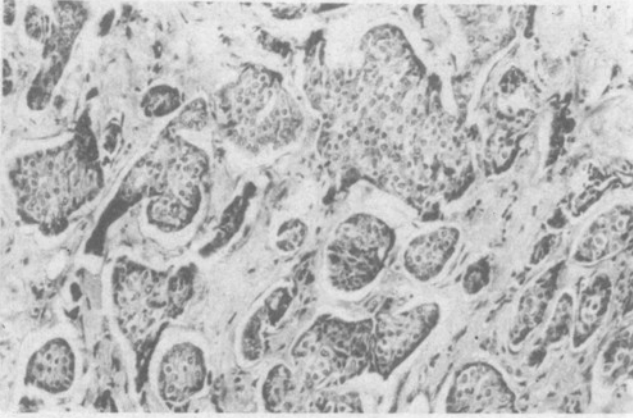
4. Evre
5. Kemik iliği mikrometastazları
6. Steroid reseptörler
7. Diğer etkenler

FİZİKSEL ETKENLER

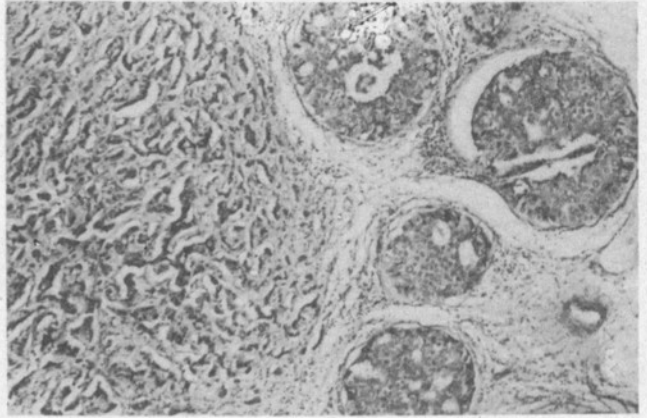
Yaş

Sonuçlar uyumlu değildir. 30 yaş öncesi kadınlarda daha sonraki yaş gruplarına göre koruyucu cerrahi girişim uy-

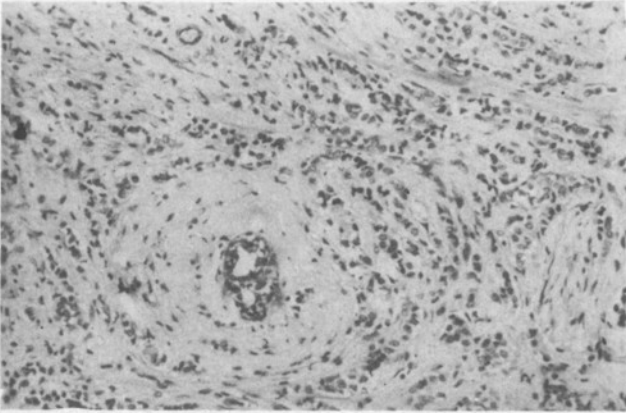
* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir



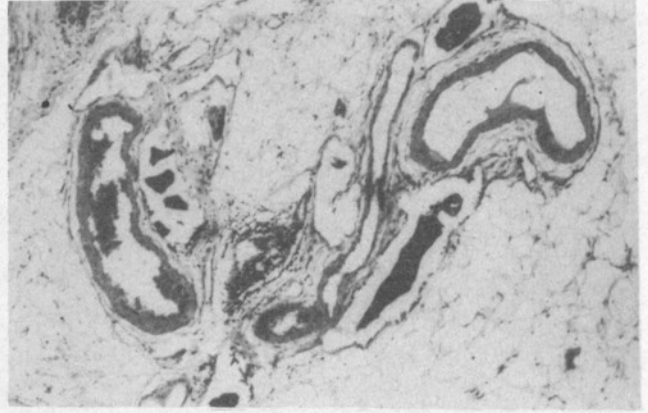
Resim 2 : Histolojik derece III ve tümör bücre grupları ile stromada oluşan yapay boşluklar(DEÜTF,Prot No:1898/93,H+E X100).



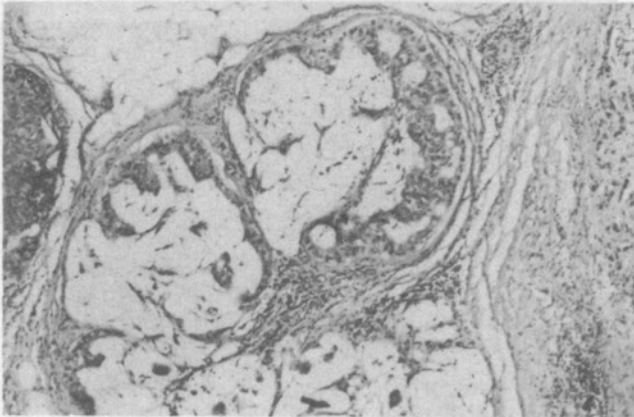
Resim 5 : Tümör çevresinde intraduktal karsinom(DEÜTF,Prot No:1898/93,H+E X40).



Resim 3 : Histolojik türe örnek:İnvaziv lobüler karsinom(DEÜTF,Prot No:2691/93, H+E X100).



Resim 6 : Tümörden uzak meme dokusunda lenfatik emboli(DEÜTF, Prot No:6556/92,H+E X40).



Resim 4 : Histolojik türe örnek:Müsinöz(kolloid) karsinom(DEÜTF,Prot No:6520/92, H+E X100).

gulanmış ise daha fazla nüks görülmüştür. Yaşama süreci daha az, karşı memede ikinci primer tümör ya da vücudun başka bir yerinde ikinci primer tümör görülme oranındaki artış da istatistiki yönden anlamlı bulunmuştur. 5 yıl yaşama Lee ve ark. dizisinde(Ortalama yaş 27.5) evre I de %77.5, evre II de %60, Schottenfeld ve ark. dizisinde ise (Ortalama yaş 54.1) evre I de %90, evre II de %87, 10 yıl yaşama evre I de %81.9, evre II de %68.1 bulunmuştur (29).

Yaş ile evre ilişkili bulunmuştur. 55 yaş öncesi %64'ü Evre I, 55 yaş sonrası %45'i Evre I dir (21)

İrk

Siyah ırkda meme kanserleri daha ileri evrede görülmüştür.

Vücut ağırlığı (Kilo)

5 yıl sağ kalımın 70 kg. dan az olanlarda %67, şişmanlarda %49 olarak saptanmıştır. Aksiller lenf düğümü metastazları normal kilolularda %35, şişmanlarda %44, nüksler normal kilolularda %8, şişmanlarda %41 izlenmiştir (21,47,55).

Yağlı besinlerle beslenme, şişmanlık, alkol meme kanseri için risk faktörleridir(6).

Kolesterol düzeyi

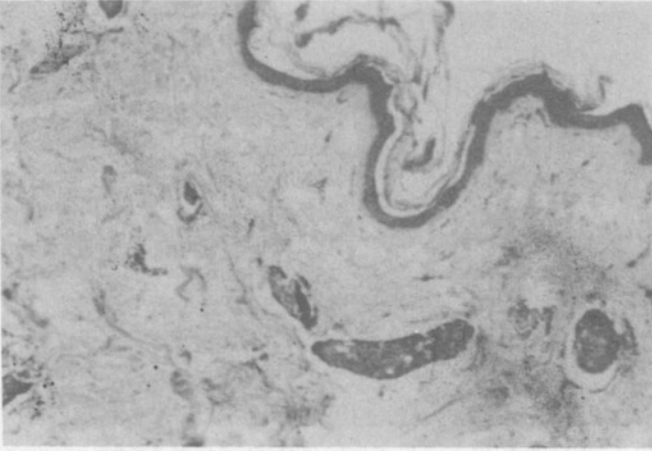
Yüksek olanlarda yaşama süreci daha az bulunmuştur.

KLİNİK ÖZELLİKLER

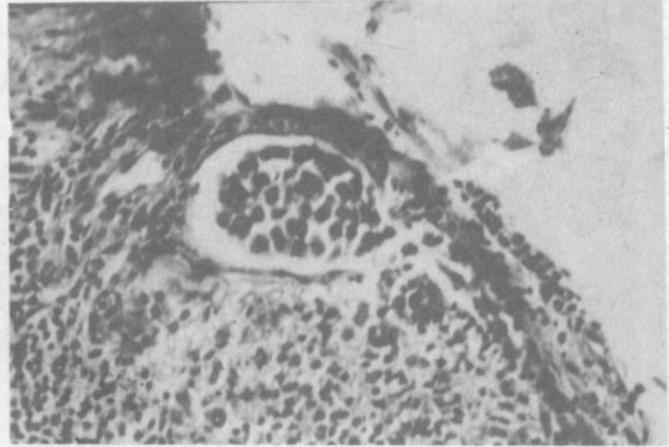
Tümör boyutu, Çevre dokuya fiksasyonu, Deriye, kasa invazyonu, Aksiller lenf düğümü tutulumu.

Yerleşim: Medialde daha kötü prognoz.

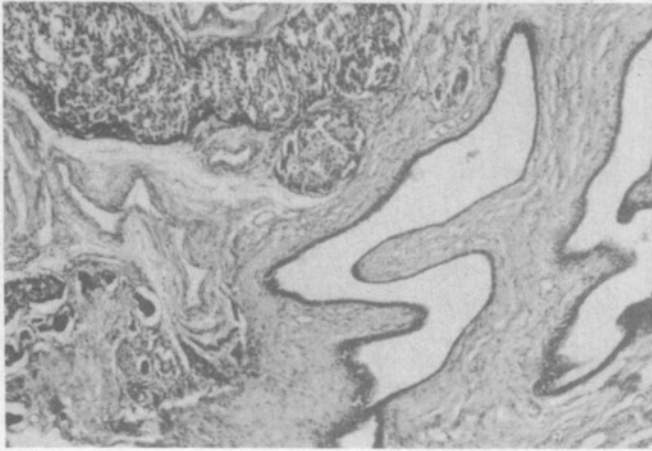
Sistemik hastalıklar: Özellikle kemoterapiyi güçleştirir, prognoz daha kötüdür.



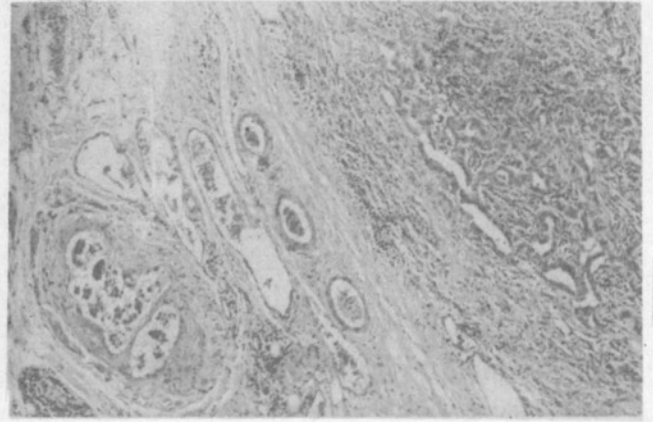
Resim 7 : Dermadaki lenfatiklerde tümör embolisi (DEÜTF, Prot No: 1337/93, H+E X40).



Resim 9 : Lenf düğümünde subkapsüler occult metastaz (DEÜTF, Prot No: 2078/94, H+E X100).



Resim 8 : Meme başında tümör invazyonu (DEÜTF, Prot No: 1337/93, H+E X40).



Resim 10 : Lenf düğümünde yaygın metastaz ve kapsül dışı kan damarı tutulumu (DEÜTF, Prot No: 6342/93, H+E X40).

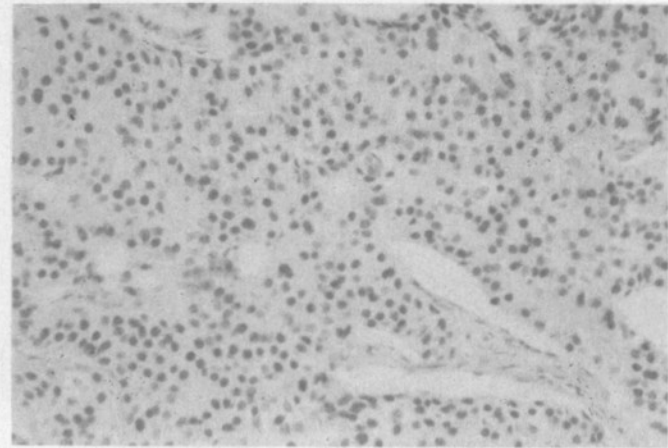
Ailesel öykü: Birinci derecedeki akrabalarında meme kanseri olanlarda risk 1.5-3 kat, ikinci derecedeki akrabalarında meme kanseri olanlarda %50 daha sık meme kanseri izlenir ve bilateral meme kanseri gelişme riski artar, daha erken yaşlarda meme kanserinin görülme oranında artış izlenir (21,56).

PATOLOJİK ÖZELLİKLER

Tümör boyutu ve büyüme şekli, Tümörün yerleşimi, Histolojik tür, Tümör derecesi, Aksiller lenf düğümü tutulumu, Damar (lenf, kan) invazyonu, Yaygın intraduktal komponent, Tümör çevresi, Deri tutulumu, Cerrahi sınırlar, Aksiller lenf düğümü değişiklikleri, Elastosis, Lenfosit infiltrasyonu, Nekroz

TÜMÖR BOYUTU VE BÜYÜME ŞEKLİ

Değişik çalışmalar, tümör boyutu ile prognoz arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir. Tümör boyutu arttıkça, aksiller lenf düğümü metastazı da artmakta, yaşama süresi azalmaktadır. Tümör boyutu için en objektif ölçüt patolojik materyeldeki ölçütdür ve en büyük boyut tümör boyutunu verir (30,54,55,64). Tümör boyutu için klinik-patoloji



Resim 11 : Östrojen pozitifliği (Intranükleer boyanma) (DEÜTF, Prot No: 4834/94, H+E X100).

arasındaki uyum %54, klinik-radyoloji arasındaki uyum %59 dur (30,64).

Özellikle tümör boyutu, aksiller lenf düğümlerinin durumu ve histolojik derece ayrı bir yer tutmakta ve buna göre prognostik indeks belirlenmekte, olgular prognoza göre iyi, orta ve kötü olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır (40).

	SONUÇLAR	
Özellik	İyi Prognoz	Kötü Prognoz
Tümör boyutu	1 cm den küçük	5 cm den büyük
Tümör sınırları	Düzensiz	İnfiltratif
Yerleşim	Dış kadran	İç kadran
Histolojik tür	Müsinöz, tübüler, adenoid kistik, medüller, intraduktal kar.komp.baskın inv.duct., papiller	Diğerleri
Tümör derecesi	Derece I	Derece III
Tümör çevresi damar invaz.	Yok	Var
Aksiller LD met.	Yok/1-3	4 den çok, perikapsüler inv.
Kemik İ.mikr met	Var	Yok
Steroid reseptör	Pozitif	Negatif
Elastozis	Var	Yok
Angiogenesis	Az	Belirgin artmış
Yaygın İDKomp.	Belirgin	Yok(Stromal inv belirgin)
Tümör çevresi	Özellik yok	Intraduktal Karsinom
Lenfosit infiltr.	Var	Yok
Deri tutulumu	Yok	Var
Cerrahi sınırlar	Tümör yok	Tümör var
Lenf düğ değiş.	Lenfosit artmış, Folliküler hip. Sinus hist.	Lenfosit azlığı

Multisentrik tümörler

Multisentrik (iki tümörün sınırları arasındaki uzaklık 5 cm den az ise multifokal; 5 cm den çok ise multisentrik) gelişen tümörlerde nüks daha sık, prognoz daha kötüdür(30). Multisentrik tümörlerin görülme oranı %9 dan 75 e kadar değişmektedir(11,16,55). Meme koruyucu cerrahide nüksler açısından son derecede önemlidir. Bilateral eş zamanlı ya da farklı zamanlı gelişen tümörlerde yaşama sürecinin daha az olduğunu bildiren çalışmalar (44) yanı sıra 10 ve 20 yıllık yaşam süreçlerinde istatistiksel fark bulunmadığını bildiren yayınlar da (55) vardır.

Tümörün büyüme şekli ve sınırlarının özelliği prognozla ilişkilidir ve meme kanserlerinin yaklaşık %75 i infiltratif büyüme gösterir(30,64).

10 yıllık yaşama sürecini Lane ve ark. düzensiz sınırlı tümörlerde %80, infiltratif tümörlerde ise %38 olarak saptamışlardır(30). Silverberg ve ark. infiltratif gelişim gösteren tümörlerde aksiller metastaz sıklığını daha çok izlemişlerdir(30). Gold ve ark. infiltratif özellik arttıkça, aksiller lenf düğümü metastazlarının da arttığını bildirmişlerdir(30).

TÜMÖRÜN YERLEŞİMİ

ÜDK ve mamilla çevresinde yer alan tümörlerde aksiller lenf düğümlerinde metastaz yaklaşık %50, diğer kadranda ise %35-40 arasında değişmektedir(38).

İç kadranda yer alan tümörlerin internal mammar lenf düğümlerine metastaz yaptıkları ve daha kötü prognoz gösterdikleri belirtilmektedir(34,64).

HİSTOLOJİK TÜRLER

Meme kanserlerinin yaklaşık %85 ini invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinomlar, %4.3 ünü indifferansiye ve inflammatuar kanserler oluşturur(30,54,64).

Müsinöz(kolloid), tübüler, adenoid kistik, medüller, intraduktal karsinom komponenti belirgin invaziv duktal, papiller karsinomlar en iyi prognozu, invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinomlar kötü prognozu, indifferansiye ve inflammatuar, Paget, taşlı yüzük hücreli kanserler en kötü prognozu gösterir(10,11,31,35,44,54). Mikst türlerde prognoz değişir.

Ortalama 5 yıl yaşama süreci invaziv duktal ve lobüler karsinomlarda %66, müsinöz, medüller, tübüler, adenoid kistik ve papiller kanserlerde %75, indifferansiye ve inflammatuar kanserlerde %11-33 olarak saptanmıştır(30,64).

TÜMÖR DERECESİ

Scarff-Bloom-Richardson(SBR)(1957) a göre yapılan derecelemede 5 yıllık yaşama süreci Derece I tümörlerde %68-93, Derece II tümörlerde %33-38, Derece III tümörlerde %13-25 bulunmuştur(31,55). Yüksek dereceli ya da az diferansiye invaziv tümörlerde, ALD(+) liği, tümör nüksü ve metastatik hastalık ile ölüm daha sıktır(4,5).

Histolojik ve nükleer derece özellikle ALD(-) evre I tümörlerde prognoz ile doğrudan ilişkilidir(6,18,27). 5 yıl yaşa-

Tümör boyutu-Aksiller lenf düğümü(ALD) ilişkisi

Tümör boyutu arttıkça, aksillada metastatik lenf düğümü sayısı da artmaktadır(Tablo 1). ALD metastaz, 1cm den küçük tümörlerde ortalama %26, 10 cm den büyük tümörlerde ise %78 olarak saptanmıştır(30,64).

Tümör boyutu arttıkça, metastatik aksiller lenf düğümlerinin düzeyi de artmakta ve 6 cm boyutlu tümörlerin 2cm boyutlu tümörlerden 10 kez daha çok düzey III e metastaz yaptığı bildirilmektedir (40).

Jhonstane, 5cm den büyük tümörlerin tanı anında lenf düğümü metastazı gösterdiklerini bildirmektedir(15).

Tümör boyutu-Nüksler

20 yıl içindeki nüksler 1cm den küçük tümörlerde %12, 1-2 cm tümörlerde %28 bulunmuştur(35). 5 yıl içinde nüksler, 2 cm den küçük ALD(-) olgularda %11, 2-3 cm boyutlu tümörlerde %22, 5 cm den büyük tümörlerde %24 bulunmuş, ALD(-) ve mastektomi yapılan olgularda 7 yıllık hastaliksiz yaşam 2 cm den küçük tümörlerde %81, 2 cm den büyük tümörlerde ise %63 saptanmıştır(31).

20 yıl içinde lokal nüksler 1cm den küçük tümörlerde %14, 1-2 cm boyutlu tümörlerde %31(55), 5 cm den büyük tümörlerde %60 bulunmuştur(14).

Tümör boyutu-Yaşama süreci

Fisher ve ark. tümör boyutu ile yaşama süreci arasında ters ilişki olduğunu saptamışlardır (14). 5cm nin üzerindeki tümörler daha kötü prognoz gösterirler.

Eggers ve ark., 5 yıl yaşama sürecini 2 cm den küçük tümörlerde %75, 3-6 cm boyutlu tümörlerde %24, 7 cm den büyük tümörlerde %16 bulunmuştur(30) In situ lobüler ve in situ duktal karsinomlar ile 0.5 cm den küçük invaziv kanserlerde 10 yıl yaşama süreci %90 dan çoktur(30).

1cm den küçük boyutlu kanserlerde 10 yıl yaşama sürecini Wanebo ve ark. %95, Leis ve ark. %96.2 olarak saptamışlardır(30).

Say ve Donegan, 10 yıl yaşama sürecini 2 cm den büyük tümörlerde %48, 6 cm den büyük tümörlerde ise %17 olarak belirtmektedirler (44).

TABLO 1 : DEĞİŞİK SERİLERDE TÜMÖR BOYUTU VE AKSİLLER LENF DÜĞÜMLERİNDE METASTAZ GÖRÜLME ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Metastaz görülme oranları %				
Tümör boyutu(cm) Olgularımız(Canda) Regato ve ark. Fisher ve ark. Haagensen(Evre A,B)				
1.0-1.9	33	32.7	38	27.1
2.0-2.9	54	51	41	28.5
3.0-3.9	50	63.8	53	41.0
4.0-4.9	77		-	50.0
		68.8		
5.0-5.9	82		-	54.3
6.0-	82	71.1	63	54.2

TABLO 2 : LENF DÜĞÜMÜ DEĞİŞİKLİKLERİ İLE YAŞAMA SÜRECİ İLİŞKİSİ (TSAKRALCLIDES VE ARK.)(58)

Lenf düğümü değiş.	5 yıllık yaşam (Metastaz var)	5 yıllık yaşam (Metastaz yok)	10 yıllık yaşam (Metastaz var)	10 yıllık yaşam (Metastaz yok)
Lenfosit baskınlığı	%75	%89	%55	%76
Germinal merk.belirgin	%54	%91	%25	%78
Lenf düğümü.değiş.yok	%39	%82	%29	%70
Lenfosit azalması	%33	%40	%25	%25

ma derece I tümörlerde ortalama %98, derece II de %78, derece III de % 37 dir(44).

AKSİLLER LENF DÜĞÜMÜ TUTULUMU

Meme kanserlerinde en önemli prognostik belirleyici aksiller lenf düğümü durumu dur(21,25,44,55). Tümör boyutu ile aksiller lenf düğümü metastazlarının görülme oranı, tutulan lenf düğümü sayısı ve prognoz arasında ilişki bulunmaktadır. 1cm den küçük tümörlerde ALD(+) liği %22-25, 6cm den büyüklerde ise ALD(+) liği ortalama %60 bulunmuştur(34,35).

Lenf düğümlerinin durumunu belirlemede klinik ve patolojik bulgular her zaman uyumlu değildir. Klinik olarak aksilla (-) olgularda, mikroskopik incelemede occult metastaz görülme oranı %9-33 arasında değişmektedir (15,30,35,64). Bu nedenle, en objektif ölçüt, patolojik materyeldeki ölçüttür. Kuşkusuz lenf düğümü tutulumu için de patolojik incelemedeki sayı ve boyut temel alınmalıdır.

Her olguda ve çeşitli dizilerde diseke edilen lenf düğümü sayısındaki değişiklikler, uygulanan cerrahi girişime, anatomik özelliklere, patoloğun dikkatine ve uygulamaları yönetime bağlıdır (35,64).

Lenf düğümünde metastazın mikroskopik ya da makroskopik olması, metastatik lenf düğümü sayısı, boyutu, perikapsüler invazyon ve tutulan lenf düğümlerinin düzeyi de önemlidir (30,55).

Metastatik lenf düğümlerinin boyutu, 2 mm den daha küçük ise occult metastaz olarak yorumlanmakta ve bu da subkapsüler periferik sinuslarda ya da lenf düğümünün daha geniş alanlarında izlenmektedir (30,54,55).

Metastaz yönünden negatif lenf düğümlerinde mikrometastazların saptanabilmesi için tümünün seri kesitleri önerilmektedir (30,35,64). Ancak, lenf düğümlerinin tüm seri kesitlerini yapmak labratuara önemli iş ve maddi yük getirmekte bu nedenle de rutin uygulamada kullanılmamaktadır (35,40,43).

Makroskopik metastaz görülen lenf düğümlerinden 1 ke-

sit alınması yeterlidir, ancak makroskopik metastaz görülemeyen lenf düğümlerinin olabildiğince ince dilimlenerek tümünün alınması gerektiği inancındayız.

Occult mikrometastazlarda prognoz lenf düğümü(-) olgulara benzerlik gösterir(64).

Fisher ve ark., hastalısız yaşama sürecinin doğrudan (+) lenf düğümü sayısı ile ilişkili olduğunu gözlemişler, lenf düğümü(-) olgularda 5 yıllık yaşama sürecini %78, 10 yıllık yaşama sürecini %65 bulmuşlardır (17).

ALD(-) olgularda ilk 5 yılda nüks ise %25-30 dur(35).

Lenf düğümü (+) olgularda ise 5 yıllık yaşama sürecini, metastatik lenf düğümü sayısı 1-3 olanlarda %62, 4 ve daha çok olanlarda ise %35 saptamışlardır (15,17). 4 den fazla ALD(+) ve kapsül dışı invazyon olanlarda prognoz daha da kötüdür(11).

Internal mammar lenf düğümü tutulumu kötü prognozu gösterir, 5 yıl sağ kalım yalnız ALD(+) ise %55, yalnız internal mammar LD(+) ise %50, hem ALD(+) hem de internal mammar LD(+) ise %13 dır(44).

DAMAR İNVAZYONU

Lenf ve kan damar tutulumu önemli prognostik faktörlerdendir.

Lenf damarları, bazen tümör hücre toplulukları çevresindeki stromada gelişen yapay boşluklarla karışır, ayırdetmek için endotel ile döşeli olması aranmalıdır.

Lenf damarlarının duvarında düz kaslar ve elastik lifler yoktur, Orcein ve Verhoeff boyaları ayırmada kullanılır, ancak bunlar kapiller damarlar ile karışabilirler, immundokimyası ile Faktör VIII ve kan grubu antijenleri de ayırmalarında yardımcı olmaları(49), kapiller damarlar ile lenfatiklerin tutulumunun benzer prognozu gösterdikleri de bildirilmektedir(35).

Meme kanserleri sistemik tümörlerdir. Olguların yaklaşık %50'sinde 5 yıl içinde metastazlar görülmekte, tümör boyutu arttıkça metastaz oranıda artmaktadır(3,21,35,64). Tümör çevresindeki kan ve lenf damarı invazyonu, özellikle aksiller lenf düğümü negatif olgularda en önemli prognostik faktörlerdendir(35,37).

Tümör içindeki lenfatik invazyonun prognoz ile ilişkisi belirli değildir, tümör çevresi invazyonlar daha önemlidir. İn-vaziv duktal karsinomlarda, tümör çevresindeki alanlarda lenfatik emboli ortalama %25 olarak izlenmekte, ancak olguların %10-15 inde ALD(-), %85-90 nında ALD(+) dir(47). ALD(-) meme koruyucu cerrahide radyoterapi uygulanmadığında nüks oranını artırır(47).Lenfatik invazyon olan olgularda erken lokal nüksler 6-18. aylar arasında ortaya çıkmaktadır(30).

5 yıl içindeki nüksler damar invazyonu bulunan olgularda %27-40, damar invazyonu bulunmayanlarda ise %10-20 arasında değişmektedir(30,35,55,64).

Lee ve ark., ALD(-) ve modifiya radikal mastektomi yapı-

lan olgularda 5 yıl yaşama oranını, damar invazyonu olanlarda %60, damar invazyonu bulunmayanlarda %90, 10 yıl yaşama sürecini damar invazyonu(+)lerde %44, damar invazyonu (-)lerde %88 bulunmuştur(14,31).

Perinöral invazyonlar da lenfatik invazyonlar sonucu deri, meme başı, lenf düğümü invazyonları ile birlikte olmaktadır, invaziv meme kanserlerinde ortalama %10 sıklıkla izlenir(47) Fisher ve ark. %27.8 oranında gözlemişlerdir(30). Yanlış başına prognostik önemi yoktur(30,47).

Angiogenesis:

Meme kanserlerinde angiogenesis(yenidamar oluşması) faktör VIII ile araştırılmıştır. Horak ve ark., ALD(+) olgularda ALD(-) olgulara göre daha çok vaskülarizasyon olduğunu, tümör derecesi ve boyutu ile birlikte arttığını saptamışlardır(61). Bazı araştırmacılar, angiogenesisin erken meme kanserinde bağımsız prognostik faktör olduğunu belirtirken Khanuja ve ark. Evre I ve II tümörlerde bağımsız prognostik faktör olmadığını belirtmektedirler(31).

Weidner uzak organ metastazi yapmış 30 olguda ve metastaz yapmamış 19 olguda memedeki tümörde damar yoğunluğunu ölçmüşler, metastatik olgularda belirgin artış saptamış ve angiogenesisin, hem aksiller lenf düğümleri hem de uzak metastazları göstermede bağımsız prognostik faktör olduğu sonucuna ulaşmışlardır(61).

YAYGIN İNTRADUKTAL KOMPONENT(YİDK)

Tümör çevresinde intraduktal karsinom komponentinin bulunması prognostik önem taşır. Silverberg ve Chitale tümör içindeki YİDK bulunan olgularda lenf düğümü metastazlarının daha az ve prognoz daha iyi olduğunu gözlemişlerdir(47).

Fisher ve ark., tümör içinde YİDK in, tümör çevresinde ve memenin diğer kadrantlarında da multisentrik gözlemişlerdir(16).

Özellikle meme koruyucu yaklaşımlarda eksizyon ve radyoterapiden sonra nüks YİDK bulunmayan olgularda %6, YİDK bulunan olgularda %24 dür bu nedenle de meme koruyucu cerrahide risk oluşturur(47,50,55). Bazı çalışmalarda da YİDK mastektomi yapılan olgularda sistemik nüksler yönünden prognostik etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (47).

TÜMÖR ÇEVRESİ

Tümör çevresindeki dokularda proliferatif mastopati (duktal ve lobüler hiperplazi) bulunması meme koruyucu yaklaşımlarda ileriki yıllarda risk taşıyabilir.

DERİ TUTULUMU

Evreyi etkiler, kötü prognostik faktördür.

Meme başı ve areola tutulumu: Morimoto ve ark. 141 olgudan 31 inde meme başı ya da areola tutulumu izlemişler, bunların %82 sinde intraduktal, %7 sinde stromal, %11 inde hem stromal hem de duktuslarda invazyon görülmüş. Meme başı ve areola tutulumu, tümör büyüklüğü, tümör-areola uzaklığı ve histolojik türle ilişkili bulunmuştur.

En çok intraduktal karsinomda %80, daha sonra yaygın intraduktal komponent içeren invaziv duktal karsinomda %30 izlenmiştir. Bu gözlemler, meme koruyucu cerrahide bu özelliklerin de dikkate alınması gerekliliğini göstermektedir(37).

CERRAHİ SINIRLAR

Bazıları cerahi sınır ile tümör arasındaki 5 mm lik, bazıları da birkaç yağ hücresi ya da ince fibröz bağ dokusunun bulunmasını negatif kabul etmektedir. Cerrahi sınırdaki tümörün bulunması sağaltımı etkiler, lokal nüks açısından önemlidir(47,55).

AKSİLLER LENF DÜĞÜMÜ DEĞİŞİKLİKLERİ

İmmun yanıt ile ilgilidir. Kortikal ve medüller bölgede lenfosit baskınlığı, sinus histiositozis ile birlikte iyi prognozu, germinal merkez belirginleşmesi orta prognozu, lenfosit azalması kötü prognozu göstermektedir, sinus histiositozis ile birlikte folliküler hiperplazi olduğunda da prognoz daha iyidir. Değişiklik göstermeyen lenf düğümlerinin prognozu germinal merkez belirginleşmesindeki gibi bulunmuştur (4,44,58).

Tsakralclides ve ark.'nın lenf düğümü değişiklikleri ile yaşama süreci arasındaki ilişkiyi gösteren bulguları Tablo 2 de gösterilmiştir.

ELASTOZİS

Meme dokusunda elastik lifler özellikle benign lezyonlarda duktuslar çevresinde, damarların çevresinde ve stroma-da izlenir.

Tümör içinde elastik lif görülme oranını Fisher(16) %17-23, Rasmussen(42) %12-55 arasında bildirmektedirler.

Tümör derecesi arttıkça elastozis azalmaktadır. Ancak elastozisin gerçek biolojik önemi ve histogenezi henüz tam belirlenememiştir(30). Genelde artmış elastozisin daha iyi prognoz ile ilişkili bulunduğu bildirilmekte (47), buna karşın Robertson ve ark.(46) prognozla ilişkili olmadığını, Glaubitz ve ark. sağaltımı olumsuz etkilediğini ileri sürmektedirler (47).

Erhan ve ark., elastozis ile histolojik ve nükleer derece, olguların yaşı ve ER arasında ilişki olmadığını, tümör boyutu arttıkça elastozis derecesinde azalma olduğunu saptamışlardır(13).

Yalçın ve ark. ise elastozis ile diferansiasyon arasında ilişki gözlemişlerdir(63). Uçmaklı ve ark. 100 meme kanseri olgusunda elastozis ile yagısal hücre infiltrasyon eğrilerinde benzerlik ve her ikisinde de (++) de tepe yaptığını belirtmişlerdir(60).

LENFOSİT İNFİLTRASYONU

Tümör stromasında ve çevresinde lenfositler bazen invaziv duktal karsinomlarda da izlenir ve atipik medüller karsinom olarak adlandırılır(medüller karsinomlarda plazmasitler daha çok bulunur) ve prognozları invaziv duktal karsinomlardan biraz daha iyi olmakla birlikte istatistik bir anlamı yoktur(1,4,45). Kimi araştırmalarda da prognostik önemi olmadığı hatta biraz daha kötü prognoz gösterdiği belirtilir (6,48).

Öztek ve ark. invaziv duktal karsinomlarda derece yükseldikçe, yagısal infiltrasyonun, tümör çapının, metastatik ALD sayısının ve nekrozun da arttığını belirtmişlerdir(39).

Mastositlerin de tümör içinde ve çevresinde artmasının prognozla ilişkisi bulunmamıştır(47).

TÜMÖR NEKROZU

Carter ve ark. duktus dışı(komodo) tümör nekrozunun

kötü prognostik faktör olduğunu, aksiller LD(+) olgularda daha sık izlendiğini ve ölüm oranının bunlarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. İnfiltratif sınırlı ve nekrotik tümörler klinik olarak daha agresif seyir göstermektedirler, bunlarda aksiller LD(+) liği %75, 10 yıl yaşama süreci %29, sınırları düzgün ve nekroz göstermeyen tümörlerde aksiller LD(+) liği %30, 10 yıl yaşama süreci %61 olarak saptanmıştır(30).

Gilchrist ve ark., 774 olgulu bir dizide, evre II kanserlerde tümör nekrozunun erken nüks görülme oranını arttırdığını ve yaşama sürecini kısalttığını gözlemişlerdir(19).

EVRE

Patolojik evre ile klinik evre her zaman uyumlu değildir.

Örneğin klinik, radyolojik tümör boyutu ile patolojik tümör boyutu her zaman uyum göstermez, yine klinik olarak inflammatuar karsinom düşünülen olgularda her zaman derideki lenfatiklerde tümör embolisi görülmez. Klinik lenf düğümü(LD)(+) olgularda patolojik incelemede LD(+) liği %37, klinik LD(-) olgularda patolojik LD(+) liği %38 saptanmıştır(30). Bu nedenle klinik evrelemede ortalama %32 yanlışlık olabilmektedir(30).

1950-1983 yılları arasında, New York Medical College Affiliated Hospital'de 1692 modifiye radikal mastektomi uygulanmış, 1692 si 10 ve daha çok yıl izlenmiş, hastaliksiz yaşam ortalaması Evre 0 in situ kanserlerde %99.1, occult invaziv Evre I kanserlerde %94.9, invaziv Evre I kanserlerde %73.9, Evre II de %43.7 bulunmuştur(30).

KEMİK İLİĞİ (K.İ.)MİKRO METASTAZLARI

Meme kanseri olgularında, tanı anında %90-95 konvansiyonel yöntemlerle metastaz gösterilmemektedir, ancak 5 yıl sonra nüksler ortalama %50 sıklıktadır ve bunların yaklaşık %57 si kemiklerdedir. ALD(+) olgularda K.İ. metastazları %32, ALD(-) olgularda ise %24 bulunmuştur(43).

K.İ. mikrometastazları prognozu belirleyen önemli et kendir. Aksiller lenf düğümü (ALD) tutulumu olan olguların %24 ünde K.İ. mikrometastazları, ALD metastazı bulunmayan olguların %19 unda K.İ. mikrometastazları saptanmıştır(35).

K.İ. aspirasyonları sternum, bilateral krsta iliaka anterior ve posterior olmak üzere 5 ayrı alandan yapıldığında mikrometastazların görülme oranları artmaktadır. Mikrometastazların belirlenmesinde epitelial membran antijen(EMA) immunhistokimyasal olarak uygulandığında metastaz görülme oranı %28 olarak saptanmıştır(43).

STEROİD RESEPTÖRLER

Östrojen reseptör(ER) ve progesteron reseptör(PgR) pozitifliği daha iyi prognozu göstermektedir ve bağımsız prognostik faktörlerdir (64).

İyi diferansiye meme kanserlerinde(Derece I), steroid reseptör pozitifliği daha çoktur ve yaşla birlikte de artar, ilginç olarak da steroid reseptör pozitifliği daha iyi prognoz gösteren medüller, papiller ve komedo karsinomlarda daha azdır (35).

Kimi çalışmalarda, PgR ün prognostik faktör olarak ER den daha belirleyici olduğu vurgulanmıştır. ER(-) olgularda tümör derecesi daha yüksek bulunmuş, ER ile tümör boyutu ve aksiller lenf düğümleri arasında ilişki saptanmamıştır(47).Tümör derecesi arttıkça ER(+) liği azalmaktadır(52).

Premenopozal dönemde, lenf düğümü(LD)(-) olgularda

ER(-) ise kötü prognoz olarak bildirilmekte, bazıları da bunun etkili olmadığını ileri sürmektedirler(23,47).

Postmenopozal dönemde, ER(+) olgularda prognoz daha iyi olduğu bildirilmektedir. Ancak bazı yayınlarda çelişkili sonuçlar ileri sürülmüştür.

ER(+) tümörlerde daha çok kemik metastazları, ER(-) tümörlerde ise daha sık iç organ metastazları görülmektedir(35).

Kemoterapiye daha iyi yanıt verirler ve bu yanıt %60-70 tir.Geniş serilerde, 5 yıllık hastaliksiz yaşam ER(+) olgularda daha çok görülmüştür.

Aksiller lenf düğümü ve ER durumuna göre yaklaşık nüks oranlar:

- ALD(-), ER(+) olgularda nüks %7
- ALD(-), ER(-) olgularda nüks %22
- ALD(+), ER(+) olgularda nüks %25
- ALD(+), ER(-) olgularda nüks %50

DİĞER ETKENLER

c-erb B-2 onkoprotein(neu, HER-2)

Meme kanserlerinde %15-33 (+) bulunmuştur. Birçok araştırmacı (+) c-erbB-2 pozitifliğinin kötü prognostik faktör olduğunu(35,36,55,59) belirtirken bazıları da ilişkili olmadığını belirtmektedirler(26,40).

Daha çok intraduktal ve invaziv duktal karsinomlarda (+) bulunmuş, aksilla(-) olgularda c-erb B-2 (+) liğinde nüks ve ilaca direnç daha çok, yaşama sürecinde de azalma saptanmıştır(47).

Tsuda ve ark. c-erb B-2 pozitifliğinin tümör boyutu ve aksiller lenf düğümünden bağımsız prognostik faktör olduğunu, histolojik derece, mitoz, nükleer derece ile ilişkili olmadığını gözlemişlerdir(59).

Epidermal growth faktör reseptör(EGFR)

Birçok araştırmacı EGFR(+) liğinin kötü prognostik faktör olduğu bazıları da ilişkisinin bulunmadığını bildirmektedir(7,36,47,55).Castellani ve ark. growth faktör alpha(TGF-a) nın tümör hücrelerinde %41, tümöral olmayan hücrelerde %36(+) saptamışlar ve ER(+) olgularda TGF-a (-) liği daha çok izlenmiş, EGFR(+)liğini, ALD(+) olgularda, nüks gelişen olgularda daha yüksek bulmuşlardır(7).

Hücre kinetikleri

Aksillaya bağlı olmaksızın prognostik faktörlerdir.

Thymidine Labelling Index (TLI): Tümörlerde S-faz hücre oranını gösterir. Meme kanserlerinde TLI ortalaması %5-7 dir(55). Düşük TLI daha iyi prognozu, yüksek TLI daha kötü prognozu gösterir(35,55).

Flow Cytometry (Akım sitometri): DNA için spesifik boyalar (Acridine-Orange, Feulgen) kullanılır. Floresans en çok G2 fazda, sonra S-fazda en az da G1 fazda bulunmuştur. S-faz TLI e eşdeğerdir. S-faz %9-13 arasında değişir (55).

DNA indeks 1 olursa diploid ve benign hücre popülasyonunu, DNA indeks 2, hiperdiploid popülasyonu gösterir(55).

5 yıl yaşama süreci diploid ve düşük S-fazda %90, diploid ve yüksek S-fazda %70, anöploid olgularda %74 olarak bildirilmektedir(5). Diploid olgular daha iyi diferansiyedir, steroid reseptörler(+) dir ve daha iyi prognoz gösterirler, ancak prognoz ile doğrudan ilişkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır(35).

p53 geni

Kötü prognostik faktördür.

Ki-67

Tümörde belirgin Ki-67(+)liği, tümörün daha agresif olduğunu göstermektedir. Tümörün diferansiyasyon derecesi, damar invazyonu, lenf düğümü metastazları ile doğrudan ilişkili, ER (+) liği ile ters ilişkilidir(55)

Proliferating cell nuclear antigen(PCNA)

Kötü prognostik faktördür.

Cathepsin D

Bu enzim aşırı bulunan olgularda daha agresif gidiş ve daha kısa yaşama süresi gözlenmiştir(31,55).

Diğerleri

CEA (+)liği meme kanserlerinde %34-90 arasında değişmektedir, ancak prognostik önemi yok denecek kadar azdır(19,22,47,54).

Beta H-CG (+)liği %12-18 arasında olup prognostik önemi saptanmamıştır(AFIP). Pregnancy specific beta-1 glycoprotein (20,26), plasental lactogen, alpha-lactalbuminin prognostik önemi görülmemiştir(47).

GEBELİK MEME KANSERİ İLİŞKİSİ

Gebelikde farkedilen ya da gebelikden sonraki ilk yıl içinde saptanan tümörler gebelik ile ilişkili yorumlanır. Prognozu diğerlerinkindeki gibidir.

Prognoz gebeliğin dönemi, evre ve sağaltımın seçimi ile ilgilidir. Tanı anında aksiller lenf düğümü (+)liği %53-81 arasında saptanmış, gebelikde tümörlerin daha ileri evrede tanındığı gözlenmiştir(21,47,55).

Sağaltımın seçimi, biopsi yapılması, kemoterapi, radyoterapi uygulanması, anestezi maddeler, psikososyal sorunlara olumsuz etkilere neden olur.

Kimi tümörlerde(malign melanom, lösemi, lenfoma, 1 hepatosellüler karsinom olgusunda) fetusa metastazlar bildirilmiş, solid tümörlerde plasenta metastazları yaklaşık %50 görülmüş, bunlar arasında meme kanseri metastazı da saptanmıştır(41).

KAYNAKLAR

1. Alderson MR, Hamlin I, Staunton MD. The relative significance of prognostic factors in breast carcinoma. *Br J Cancer* 1971;25:646-56.
2. Bettelheim R, Penman HG, Thornton-Jones H, et al. Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. *Br J Cancer* 1984;50:771-7.
3. Bilik R, Mor C, Haraz B, Moroz C. Characterization of T-lymphocyte subpopulations infiltrating primary breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* 1989;28:143-7.
4. Black MM, Barclay Th, Hankey BF. Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. *Cancer* 1975;36:2048-55.
5. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1049 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11:359-77.
6. Byers T. Nutritional risk factors for breast cancer. *Cancer* 1994;74:285-295.
7. Castellani R, Visscher DW, Wykes S, Sarkar FH, Crissman JD. Interaction of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in breast carcinoma. *Cancer* 1994;73:344-349.
8. Dawson PJ, Ferguson DJ, Karrison T. The pathological findings of breast cancer in patients surviving 25 years after radical mastectomy. *Cancer* 1982;50:2131-8.
9. Dwarakanath S, Lee AK, DeLellis RA, et al. S-100 protein sensitivity in breast carcinoma: A potential pitfall in diagnostic immunohistochemistry. *Human Pathol* 1987;18:1144-8.
10. Ellis IO, Galen M, Broughton N, Locker A, Blamey RW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long term follow-up. *Histopathology* 1992;20:479-489.
11. Erhan Y. Meme kanserinin tedavi ve prognozunda patolojinin yeri. *Ege Ü Tıp Fak Derg* 1987;26:1387-1391.
12. Erhan Y, Baygün M, Özercan R. İleri yaş meme kanserleri. I. Histolojik

tip ve diğer morfolojik özellikler. VIII. Ulusal Patoloji Kongresi 21-24 Kasım 1988 Ankara, Kongre Kitabı (Ed. Behsan ÖNOL), 650-654.

13. Erhan Y, Özdemir N, Kandiloğlu AR, Özercan R, Baygün M. Elastozis ve östrojen reseptör değerleri arasındaki ilişkiler. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 1988;21:249-255.
14. Fisher B, Slack NH, Bross IDJ. Cancer of the Breast. Size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969;24:1071-1080.
15. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. *Surgery Gynec. and Obst.* 1970;July:79-88.
16. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from finding of the National Surgical Adjuvant Breast Project (No.4). *Cancer* 1975;36:1-85.
17. Fisher B, Slack N, Katrych D, Wolmark N. Ten-year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Obstet* 1975; 140:528-534.
18. Freedman LS, Edwards DN, McConnell EM, Downham DY. Histologic grade and prognostic factors in relation to survival of patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1979;40:44-55.
19. Gilchrist KW, Kalish L, Gould VE, et al. Immunostaining for carcinoembryonic antigen does not discriminate for early recurrence in breast cancer. The ECOG experience. *Cancer* 1985;56:351-5.
20. Grudzinskas JG, Coombes RC, Ratcliffe JG, et al. Circulating levels of pregnancy specific beta 1 glycoprotein in patients with testicular, bronchogenic and breast carcinoma. *Cancer* 1980;45:102-3.
21. Haagensen CD. Diseases of the breast. 3rd ed., Philadelphia: WB Saunders company. 1986; 402-851.
22. Halter SA, Fraker LD, Parmenter M, Dupont WD. Carcinoembryonic antigen expression and patients survival in carcinoma of the breast. *Oncology* 1984;41:297-302.
23. Henderson IG, Harris JR, Kinne DW, Hellman S. Cancer of the breast. Chapter 38 in: *Cancer. Principles and practise of oncology*. (Editor DeVita VT, Hellman S, Rosenber SA.) 3rd ed., Philadelphia: JB Lippincott Company 1989;1197-1213.
24. Horny HP, Horst HA. Lymphoreticular infiltrates in invasive ductal breast cancer. A histological and immunohistological study. *Virchows Arch (A)* 1986;409:275-86.
25. Hutter RVP. The influence of pathologic factors on breast cancer management. *Cancer* 1980;46:961-976.
26. Kuhajda FP, Bohn H, Mendelsohn G. Pregnancy-specific beta-1 glycoprotein (SP-1) in breast carcinoma. Pathologic and clinical considerations. *Cancer* 1984;54:1392-6.
27. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarf-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on multivariate analysis of 1262 invasive ductal carcinoma. *Cancer* 1989;64:1914-21.
28. Lee AK, DeLellis RA, Rosen PP, et al. ABH blood group isoantigen expression in breast carcinoma-an immunohistochemical evaluation using monoclonal antibodies. *Am J Clin Pathol* 1985;83:308-19.
29. Lee CG, McCormick B, Mazumdar M, Vetto J, Borgen PI. Infiltrating breast carcinoma in patients age 30 years and younger: Long term outcome for life, relapse, and second primary tumors. *I J Radiation Oncology Biol Phys* 1992;23:969-975.
30. Leis HP. Prognostic parameters for breast carcinoma. Chapter 18 In: *The Breast Comprehensive management of benign and malignant disease* (Bland KI, Copeland E M.). Philadelphia: W B Saunders Company, 1991;331-350.
31. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer* 1994;74:381-400.
32. Mc Gee JOD, Isaacson PG, Wright NA. Oxford Textbook of Pathology. Vol 2a, Oxford: University Press, 1992;1654,1655.
33. Morimoto T, Komaki K, Inui K, Umemoto A, Yamamoto H, Harada K, Inoue K. Involvement of Nipple and areola in early breast cancer. *Cancer* 1985;55:2459-2463.
34. Nemoto T, Vana FJ. and et al. Management and survival of female breast cancer: Results of National Survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980;45: 2917-2924.
35. Neville AM. Prognostic factors and primary breast cancer. *Diagn Oncol* 1991;1:53-63.
36. Nicholson S, Harris BR, Farndon JR. Role of receptors in the management of patients with breast cancer. *Diagn Oncol* 1991;1:43-52.
37. Nime FA, Rosen PP, Thaler HT, et al. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1977;1:25-30.
38. Noltenius HW. Manual of Oncology. Vol 2, Baltimore-Munich: Urban and Schwarzenberg. 1981;923-966.
39. Öztürk İ, Uçmaklı E, Akin M, Yalçın ZN. Meme kanserlerinde ilihabi reaksiyon, çap, nekroz ve regional lenf nodülü metastazı ile diferansiyasyon ilişkisi. *Türk Onkoloji Dergisi* 1991;6:1117-1122.
40. Page DL. Diagnostic Histopathology of the Breast. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987;307-308.

41. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994;74:518-527.
42. Rasmussen BB- Pederson BW, Thorpe SM, Rose c. Elastosis in relation to prognosis in primary breast carcinoma. *Cancer Res* 1985;45:1428-30.
43. Redding WH, Coombes RC and et al. Detection of micrometastases in patients with primary breast cancer. *The Lancet* 1983;3:1271-1274.
44. Regato JA, Spjut HJ, Cox JD- Ackerman and del Regato's *Cancer Diagnosis, Treatment and Prognosis*. 8th ed., St Louis, Toronto: The C V Mosby Company, 1985; 853-906.
45. Ridolfi RL, Rosrn PP, Port A, Kinne D, Miké V. Medullary carcinoma of the breast. A clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer* 1977;40:1365-85.
46. Robertson AJ, Brown RA, Cree IA, et al. Prognostic value of measurement of elastosis in breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1981;34:738-43.
47. Rosen PP, Oberman HA. *Atlas of Tumor Pathology. 3rd Series Fascicle 7. Tumors of the mammary gland*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1993;159-164.
48. Roses Df, Bell DA, Flotte TJ, et al. Pathologic predictors of recurrence in stage I (T1 NOMO) breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1982;78:817-20.
49. Saigo PE, Rosen PP. The application of immunohistochemical stains to identify endothelial-lined channels in mammary carcinoma. *Cancer* 1987;59:51-4.
50. Schnitt SJ, Connolly JL, Hellman S, Cohen Rb. Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984;53:1049-57.
51. Schwartz GF, Patchestsky AS. Multicentricity of non palpable breast cancer. *Cancer* 1980;45:2913-2916.
52. Singh L, Wilson AJ, Whimster WF, Jacson IM, Lowrey C, Palmer MK. The relationship between histological grade, oestrogen receptor status, events and survival at 8 years in the NATO('Nolvadex') trial. *Br J Cancer* 1988;57:612-614.
53. Smart CR, Myers MH, Gloecker LA. Implications from SEER data on breast cancer management. *Cancer* 1978; 41:787-791.
54. Smith SR, Howell A, Minawa A, Morrison JM. The clinical value of immunohistochemically demonstrable CEA in breast cancer: a possible method of selecting patients for adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 1982;46:757-64.
55. Tavassoli FI. General considerations in: *Pathology of the Breast*. Norwalk: Appleton & Lange, 1992;32-36.
56. Thomson WD. Genetic epidemiology of breast cancer. *Cancer* 1994;74:279-287.
57. Trojani M. Lymph node metastasis in: *A colour atlas of breast. Breast Histopathology*. London: Chapman & Hall Medical, 1991; 218.
58. Tsakraklides V, Olson P, Kersey JH, Good RA. Prognostic significance of the regional lymph node histology in cancer of the breast. *Cancer* 1974;34:1259-1267.
59. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Hirota T, Tsugane S, Watanabe S, Terada M, Yamamoto H. Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB2 gene in breast carcinoma. *Cancer* 1990;65:1794-1800.
60. Uçmaklı E, Öztekin İ, Tor H, Akın M, Yalçın ZN, Baloğlu H. Meme kanserinde iltihabi infiltrasyon ile elastozisin ilgisi. *Türk Patoloji Dergisi* 1990;6:59-64.
61. Weidner N, Semple JB, Welch W, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis- Correlation in invasive breast carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 324;1-8.
62. Weigand RA, Isenberg WM, Russo J, et al. Blood vessel invasion and axillary lymph node involvement as prognostic indicators for human breast cancer. *Cancer* 1982;50:962-9.
63. Yalçın Z, Öztekin İ, Uçmaklı E. Meme kanserlerinde elastik indeksin tiplere göre durumu ve diferansiasyonla ilgisi. *Türk Patoloji Dergisi* 1990;6:50-59.
64. Yeatman TJ, Bland KI. Staging of breast cancer. Chapter 17 In: *The Breast. Comprehensive management of benign and malignant disease* (Bland KI, Copeland E M.). Philadelphia: W B Saunders Company, 1991;313-330.