

PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN (PCNA)'IN MEME İNVAZİV DUKTAL KARSİNOMLARINDA PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Hülya YAVUZ*, Dr. Deniz ÖZCAN**, Op. Dr. Nüvit DURAKER***, Dr. Ekrem YAVUZ**** Mehmet KARADAN*****

ÖZET: 50 meme invaziv duktal karsinom vakasında immunhistokimyasal yöntemle proliferatif cell nuclear antigen (PCNA) indeksi belirlendi. Prognoza yönelik bir parametre olup olmadığı açısından PCNA indeksi, vakalardaki hastalıksız sağ kalım (HSK) süreleri ile karşılaştırıldı. Buna ek olarak klasik prognoz belirleyicileri ile PCNA indeksi arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca istatistiksel olarak diğer prognoz belirleyicileri ile hastalıksız sağ kalım süresi arasındaki ilişki incelendi. PCNA indeksi ile HSK süresi ve diğer prognoz belirleyicileri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tek değişkenli analizde histolojik grade ve aksiller lenf nodu tutulumunun bağımsız prognostik parametre olduğu sonucuna varıldı.

ANAHTAR KELİMELE: Meme, invaziv duktal karsinom, PCNA.

SUMMARY: We determined proliferating cell nuclear antigen (PCNA) indices of fifty cases of infiltrative ductal carcinoma of the breast, using immunohistochemical method. The relationship between PCNA index and disease free survival and also other conventional prognostic markers were analyzed to determine the prognostic significance of PCNA index. Additionally, the relationship between various prognostic markers and disease free survival was examined. On statistical analysis, neither disease free survival nor any prognostic parameter were correlated with PCNA index. We concluded that axillary lymph node status and histologic grade were independent prognostic indicators for infiltrative ductal carcinomas of the breast.

KEY WORDS: Breast, infiltrative ductal carcinoma, PCNA.

GİRİŞ

Meme kanseri yaygınlaşmış tarama çalışmaları, modern tanı yöntemleri, çeşitli tedavi seçeneklerine rağmen kanser ölümlerindeki yerini korumuş ve yıllardır pek çok çalışmanın temel konusunu oluşturmıştır. Ülkemizde de, Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu'nun 1994 verilerine göre meme kanseri 1985-1990 yılları arasında ilk oña giren kanserler içinde ilk sıradadır. Bu veriler meme kanserinin güncelliğinin anlaşılması açısından dikkat çekicidir (1).

Bir meme kanseri vakasında prognozun belirlenmesi hastaya uygulanacak en uygun tedavinin seçilmesi ve planlanmasında öncelikli bir öneme sahiptir. Günümüzde prognoz belirlenmesine yönelik çok sayıda parametre kullanılmaktadır. Bunlar hastanın yaşı ve hormonal durumu, tümörün evresi, stromal invazyon, bölgesel lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, histolojik grade (mitoz oranı, tubuler diferansiyasyon ve nükleer pleomorfizme bakılarak belirlenir), nükleer grade, mitoz sayısı, vasküler invazyon, mültisentrisite ve hücre kinetiğinin saptanmasıdır (2,3,4,5,6,7).

Çalışmamızda ortalama 5 yıllık izleme süresine sahip 50 adet invaziv duktal meme karsinomu vakası incelendi. Vakalarda, yaş, hormonal durum, histolojik ve nükleer grade, mitoz sayısı, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) indeksi belirlendi. PCNA verileri diğer parametrelerle karşılaştırıldı ve tüm parametreler sürvi ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

İlk tanıları değişik merkezlerde konmuş 50 adet meme invaziv duktal karsinom vakası SSK Okmeydanı Hastanesi Patoloji Bölümünde yeniden değerlendirildi. Tüm vakalarda yaş, hormonal durum, primer tümör çapı, aksiller lenf nodu durumu, nükleer ve histolojik grade, mitoz oranı, hastalıksız sağ kalım süreleri ile PCNA (+) hücre oranları saptandı.

Vakalarda değerlendirilen parametrelerden yaş, hormonal durum, primer tümör çapı ve aksiller lenf nodu durumu hasta dosyaları ve patoloji raporlarından elde edildi. Diğer parametreler için her vakaya ait en uygun blok seçilerek Hematoksilen-Eozin ve PCNA çalışması için 4 mikron kalınlığında iki adet kesit yapıldı. Histolojik grade Bloom-Richardson (4) kriterlerine uygun olarak belirlendi. Ancak tubuler diferansiyasyon derecesi Elston ve Ellis'in (6) 1991'de tanımladığı şekilde saptandı. Nükleer grade Black (2) ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde değerlendirildi. Vakalardaki mitoz 400x büyütmede tercihan tümörün periferinden olmak üzere 10 farklı alanda sayıldı.

Immunohistokimyasal incelemede, polilizin kaplı lamalara alınan 4 mikron kalınlığındaki kesitler deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemlerine tabi tutuldu. Boyama mouse anti PCNA monoklonal antikoru (İmmunogen: rad PCNA) PC 10 (Dako Corporation, USA) ile streptavidin biotin alkalen fosfat tekniği kullanılarak yapıldı. Zit boyama Mayer Hematoksileni ile yapıldı. İntranükleer boyanma gösteren hücreler; boyanma yoğunluğuna bakılmaksızın 5 farklı alanda 40 hücre toplam 200 hücre sayılarak PCNA indeksi saptandı:

Pozitif hücre oranı	% 0-25	1
	% 25-50	2
	% 50-75	3
	% 75-100	4

* SSK Okmeydanı Hastanesi Patoloji Bölümü, Uzman Dr.

** SSK Okmeydanı Hastanesi Patoloji Bölümü, Şef Dr.

*** SSK Okmeydanı Hastanesi 3. Cerrahi Kliniği, Uzman Dr.

**** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji ABD, Uzman Dr.

***** SSK Okmeydanı Hastanesi Patoloji Bölümü, Biyolog

TABLO 1: 50 MEME KANSERİNDE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Yaş dağılımı (yıl)		26-79 ort: 52,9
Menapozal durum	Premenapoz	13 (%26)
	Postmenapoz	34 (%74)
Tümör büyüklüğü	2 cm ve küçük	8 (%16)
	2 cm'den büyük-5 cm	31 (%62)
	5 cm'den büyük	11 (%22)
Histolojik grade	I	16 (%32)
	II	30 (%60)
	III	4 (%8)
Nükleer Grade	I	19 (%38)
	II	30 (%60)
	III	1 (%2)
Mitoz sayısı	0-9	23 (%46)
	10-19	20 (%40)
	20 ve üstü	7 (%14)
Aksiller durum	Yok	14 (%28,6)
	1-3	18 (%36,7)
	3 ve üstü	17 (%34,7)
PCNA	1+	24 (%48)
	2+	18 (%36)
	3+	7 (%14)
	4+	1 (%2)

İstatistikler SPSS programı kullanılarak yapıldı. Prognostik parametrelerden aksiller tutulum, yok, 1-3 ve 3 lenf bezinden fazla sayıda olanlar; mitoz 0-9,10-19 ve üzeri olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu iki parametrenin PCNA ile ilişkisi Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Diğer parametreler ikili gruplara ayrıldı; yaş, 50 yaşın altı, 50 yaş ve üstü; menapozal durum, premenapoz, postmenapoz; tümör çapı, 2 cm ve 2cm'den büyük; histolojik ve nükleer grade, 1,2,3; PCNA 1 (1+2) ve 2 (3+4). Bu parametrelerin PCNA ile olan ilişkileri, Fisher testi ile araştırıldı. Hastalısız sağ kalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi ve istatistiksel anlamlılıklar log-rank testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınmış 50 vakada yaş dağılımı 26-79 ort 52,9 idi. 13 (%26) vaka premenapoz 37 vaka (%74) postmenapozda idi (Tablo 1).

Primer tümör çapı 2 cm baz alınarak gruplandırıldı. Buna göre 8 (%16) vakada tümör 2 cm veya küçük, 42 (%84) vakada ise 2 cm den büyüktü (Tablo 1).

TABLO 2: PCNA İLE AKSİLLER LENF NODU DURUMUNUN İLİŞKİSİ. KALMOGOROV-SMIRNOW TESTİ SONUCU FARK SAPTANMADI

	Aksiller durum			
	Tutulum yok	1-3	3 ve üstü	
PCNA 1+2	12	13	16	NS
PCNA 2+3	2	5	1	

TABLO 3: PCNA İLE MİTOZ SAYISININ İLİŞKİSİ

		0-9	10-19	20 ve üstü	NS
PCNA	1	21	15	6	
	2	2	5	1	

Aksiller lenf node durumu; tutulumun olmaması, tutulan lenf nodu sayısının 1-3 olması ve 3'ün üzerinde olmasına göre üç gruba ayrıldı. Buna göre 14 (%28,6) vakada lenf nodu tutulumu yoktu. 18 (%36,7) vakada tutulan lenf nodu sayısı 1-3;17 (%34,7) vakada 3'ün üzerinde idi. Bir vakada basit mastektomi yapıldığından aksiller lenf nodu durumu değerlendirilemedi (Tablo 1).

Çalışma kapsamındaki vakalardan 16 (%32)'sı Grade I; 30 (%60)'u Grade II (Resim 1) ve 4 (%8)'ü Grade III tümörler idi (Tablo 1). Nükleer Grade ise 19 (%38) vakada Grade I;30 (%60) vakada grade II ve 1 (%2) vakada grade III olarak saptandı (Tablo 1).

23 (%46) vakada 10 büyük büyütme alanında sayılan mitoz sayısı 0-9;20 (%40) vakada 10-19 ve 7(%14) vakada ise 20 ve üstü idi (Tablo 1).

PCNA indeksi intranükleer boyanma gösteren tümör hücreleri sayılarak elde edildi. 200 hücre sayıldı. Buna göre % 0-25 boyanma gösteren (1+) vaka sayısı 24(%48); %25-50 boyanma gösteren (2+) vaka sayısı 18 (%36); %50-75 boyanma gösteren (3+) vaka sayısı 7 (%14) (Resim 2,3) ve % 75'in üzerinde boyanma görülen (4+) vaka sayısı ise 1(%2) idi (Tablo 1).

PCNA boyanma indeksi diğer parametrelerle karşılaştırılabilir istatistiksel anlamlılıklar araştırıldı. PCNA boyanma indeksi ile aksiller lenf nodu tutulumu ve mitoz sayısı arasındaki ilişki Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 2,3). Diğer parametrelerin istatistiksel incelemeleri Fisher testi ile araştırıldı. PCNA boyanma yüzdesi ile hastanın tanı konduğundaki yaşı (p=0.698); menopozal durumu (p=0.891); tümör çapı (p=0.621); histolojik grade'i (p=0.494) ve nükleer grade'i (p=0.342) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4,5,6,7,8).

Çalışma kapsamına alınan tüm prognostik parametrelerin hastalısız sağ kalım ile ilişkileri Kaplan Meier testi ile araştırıldı. Tek değişkenli analiz sonucuna göre hastanın yaşı (p=0.645; log Rank=0.21); menopozal durumu (p=0.758;log Rank=0.09); primer tümör çapı (p=0.146; log Rank=2.11); nükleer grade (p=0.136; log Rank=2.22); mitoz sayısı (p=0.121;log Rank=4.21) ve PCNA boyanma indeksi (p=0.249, log Rank=1.33) arasında ilişki saptanmadı (Tablo 9). Bu parametrelerin tek başına değerlendirildiğinde prognostik belirleyici olamayacağı sonucuna varıldı.

Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre histolojik grade (p0.013; log Rank=0.14) ve aksiller lenf nodu tutulumu (p=0.0005;log Rank=15.4) bağımsız prognostik parametre olarak dikkati çekti (Tablo 9). Cox çok değişkenli analiz sonuçlarında aksiller tutulum ve histolojik grade prognostik önemini korurken tümör büyüklüğü, nükleer grade, PCNA, menopozal durum anlamlılık kazandı.

TABLO 4: PCNA İLE TANI YAŞININ İLİŞKİSİ

	50 yaşından küçük	50 yaş ve büyük	
PCNA 1	15	27	
2	3	5	NS

TARTIŞMA

Son yıllarda gelişmeler kanserli hastalara sadece çok sayıda tedavi seçeneği sağlamakla kalmayıp daha tanı aşamasında hastanın prognozunu belirlemesine yönelik yeni olanaklar da sunmaktadır. Bunların prognoz belirleyici olarak değerlilikleri, bugüne dek kullanılan klasik prognostik parametrelerle olan ilişkileri ve objektif kriter arayışı, pek çok çalışmanın temel konusunu oluşturmaktadır. Bu amaçla son yıllarda hücre kinetiğinin belirlenmesine yönelik çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan biri de tümöral dokuda direkt olarak PCNA antijeninin gösterilmesidir.

PCNA 36 kilodalton ağırlığında DNA polimeraz deltaya yardımcı bir proteindir. Hücre bölünmesinde geç G1 fazında görülmeye başlar, S fazında pik oluşturur, G2 ve mitoz fazında azalır. Uzun yarılanma ömrü (ort 20 gün) nedeniyle beklenenden yüksek oranda saptanabilir (8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18).

PCNA proteinin farklı epitoplarına karşı oluşturulmuş PC10, 19 A2, 19 F4 antikorları mevcuttur. Literatürde en çok kullanılan antikor PC10'dur. Biz de çalışmamızda PC10 antikorunu kullandık. Bu çalışmada tümöral dokuda saptanan PC10 pozitifliği ile hastanın yaşı, menapozal durumu, tümör çapı, histolojik grade, nükleer grade, mitoz sayısı, aksiller tutulum, karşılaştırıldı.

PCNA indeksi ile hastanın yaşı, menapozal durumu ($p=0.698$, $p=0.891$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu sonuç kaynak bilgisi ile uyum göstermektedir (9,12,14,16,18,19). Frierson (16) 39 vakalık serisinde PCNA pozitifliği ile tümör çapı arasında doğru orantılı bir ilişki bulmasına karşın kaynaklarda bunun aksine çalışmalar da mevcuttur (9,12,14,18). Biz de vakalarımızda orantılı bir ilişki saptamadık ($p=0.621$).

Serimizde PCNA içeriği ile HG ($p=0.494$) ve nükleer grade ($p=0.342$) arasında ilişki saptanmadı. Bu sonuç kaynaklarda yer alan çalışmaların bazılarıyla uyum göstermekle (9,13,15) birlikte bazılarının ters düşmektedir (11,16). Bir çalışmada da NG ile PCNA indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (12).

PCNA indeksi ile mitoz sayısı arasında da bir ilişki saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmaların bazılarında da benzer sonuçlar bildirilmiştir (9,15). Bununla birlikte iki araştırmacı da PCNA içeriği ile birlikte mitozun da arttığını vurgulamaktaydı (16,18). PCNA içeriği aksiller tutulum ile de ilişki göstermedi, bu da kaynak bilgileri ile uyumludur (9,14,15,16,18).

TABLO 5: PCNA İLE MENAPOZAL DURUM İLİŞKİSİ

	Premenapoz	Postmenapoz	
PCNA 1	10	32	
2	3	5	NS

TABLO 6: PCNA İLE PRİMER TÜMÖRÜN ÇAPININ İLİŞKİSİ

	2 cm ve küçük	2 cm'den büyük	
PCNA 1	7	35	
2	1	7	NS

Vakalarımızda PCNA içeriği ile hastalısız sağ kalım arasında da bir ilişki saptamadık ($p=0.249$). Bu açıdan literatürde sonuçlarımızla hem uyumlu hem de uyumsuz çalışmalar mevcuttur (9,10,14,16,18). Thomas ve ark (14) 144 vakalık serilerinde PCNA ile hasta süvrisi arasında ilişki saptamadılar. Bu çalışmaya göre PCNA'nın sürvi ile ilişkisinin olmaması şunlara bağlıdır:

1. PCNA fiksasyon süresine çok duyarlıdır ve gerçek PCNA profili değişik olabilir.

2. 20 günlük yarılanma ömrü nedeniyle siklusun son yarısındaki tüm hücrelerde (+) tir.

3. DNA tamiri sırasında da PCNA (+) tir.

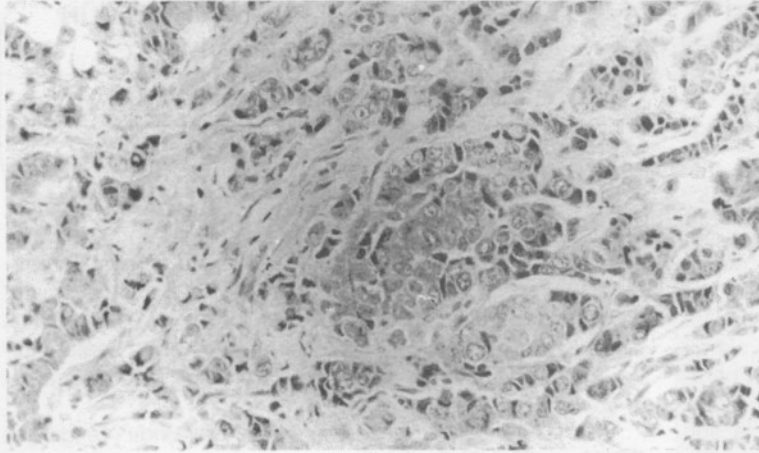
Bu durumlar bizim vakalarımız için de geçerlidir. Vakalarımızda tanı koyulduğu andaki fiksasyon şartları bilinmediğinden fiksasyon etkisi tam değerlendirilememektedir. Ancak yeni dokularda yapılacak çalışmalar bu konuya açıklık getirecektir. Şöyle ki Leonardi ve ark. (9) 96 vakalık serisinde methacarnoy ve formalin fikse materyelde PCNA boyaması yapmışlar ve methacarnoy ile granüler, formalin ile diffuz boyanma elde etmişlerdir. Sonuç olarak PCNA'nın bu iki fiksatif ile sonuçları karşılaştırılmış ve uyumlu bulunmuştur. Sonuçta etkileme açısından vurgulanan tek sebep PCNA'nın uzun yarılanma ömrüdür.

Sasa ve ark.(15) 40 vakalık çalışmalarında PCNA'nın invaziv alanlarda intraduktal alanlardan daha yüksek oranda bulunduğunu ve lenf bezlerindeki metastaz alanlarında indeksin invaziv alanlardan da yüksek olduğunu gösterdiler. Bu çalışma PCNA boyanmasının tümör proliferasyonu ile arttığını göstermesi açısından önemlidir. Aynı zamanda PCNA indeksinin tümörün hangi alanlarından saptanması gerektiği konusunda da uyarılmaktadır. Bu özellikle tümörün tamamının bir blokta görülmeyişi büyük çaptaki tümörlerde daha da önemlidir. Çünkü immunohistokimyasal çalışma seçilecek tek bir bloktan yapılacaktır ve bu bloğun diğer vakalarla aynı özellikte olması standardizasyon için gereklidir. Bu durumda en uygun blok tümörün büyüme hızının daha fazla olduğu periferik alanları içeren bloktur.

Diğer bir yandan Frierson (16) 39 vakalık serisinde uygun doku fiksatif, monoklonal antikor, uygun antikor dilüsyonu, inkübasyon süresi, kantitasyonu ile PCNA'nın iyi bir prognostik parametre olabileceğini vurgulamıştır. Bu durumda PCNA'nın uygulanacağı bir çalışmanın, objektif kriterleri ortaya koyabilmesi için dokunun laboratuvara ilk geldiği andan itibaren aynı

TABLO 7: PCNA İLE HİSTOLOJİK GRADE İLİŞKİSİ

	I	II-III	
PCNA 1	14	28	NS
2	2	6	



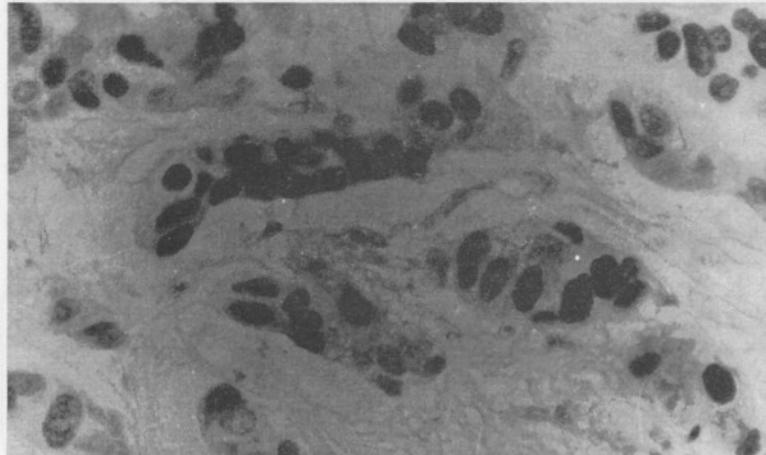
Resim 1.

şekilde ve optimal şartlarda çalışılmış olması gerekmektedir. Bu gereklilik geriye yönelik olarak yapılacak bir çalışmada ki bu prognostik bir değerlendirme için bir zorunluluktur; fiksasyonun standardizasyonu açısından soru işareti taşımaktadır.

TABLO 8: PCNA İLE NÜKLEER GRADE İLİŞKİSİ

		I	II-III	
PCNA	1	17	25	NS
	2	2	6	

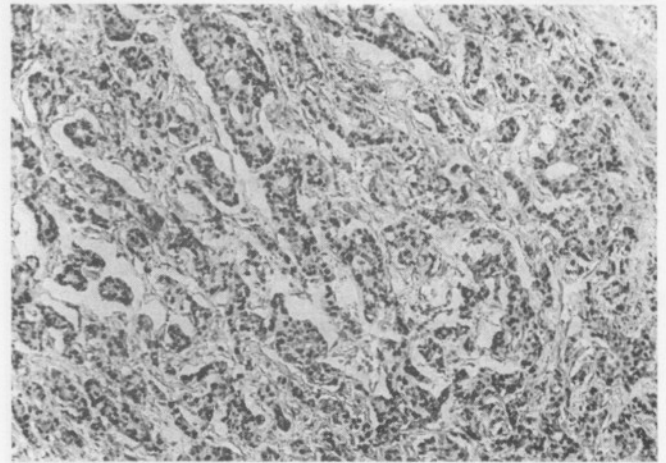
Bu çalışmada Cox çok değişkenli analizde PCNA indeksi prognostik açıdan anlamlılık göstermiştir. Ancak bu sonuç PCNA indeksinin konvansiyonel prognostik parametrelere bir üstünlük gösterdiği anlamına gelmez. Zira aynı şekilde çok değişkenli analizde menapozal durum, tümör büyüklüğü, nükleer grade, menapozal durum gibi saptanması oldukça kolay olan klinik ve patolojik parametreler de prognostik açıdan anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda incelediğimiz klasik prognostik parametrelerden HG ve aksiller lenf nodu durumu bağımsız prognostik parametre olarak dikkati çekmiştir ($p=0,0005$ log Rank



Resim 3.

15, 40: $p=0,132$ log Rank 6.14). Gerçekten bu iki parametrenin prognostik değeri günümüzde iyi bilinmektedir ve klasik kitaplarda da yer almaktadır. Bu parametreleri saptamak için hemen tüm dünyada standart yöntemler uygulanmaktadır, üstelik bu yöntemlerin uygulanması kolaydır ve çok hassas çalışmaları gerektirmemektedir.

Sadece klasik parametreleri kullanan çalışmalar da hala yapılmaktadır. Fisher ve ark (20) 950 vakada 22 histopatolojik ve 4 klinik bulguyu inceleyerek yaptıkları çalışma sonucunda iki histopatolojik parametreyi ve bir klinik parametreyi anlamlı buldular. Bunlar NG, histolojik tümör tipi, ırktır. Çalışmamızdaki vakaların tümü invaziv duktal karsinomdur. Bu nedenle histolojik tip ile ilgili yorum yapamamaktayız. Ancak NG'i prognostik olarak önemli bulmadık ($p=0,136$). Vaka sayımız Fisher ve ark (20)'nin serisine göre çok az olduğundan bu konuda yorum yapılamamıştır.



Resim 2.

Kaynaklarda mitoz sayısının prognostik önemi ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bilindiği gibi mitoz sayısı zaten HG'in verilmesinde mutlaka incelenmesi gereken bir parametredir (4,6,21). Clayton (5) 378 vakayı içeren çalışması sonucu daha da ileri giderek mitoz sayısı ve tümör boyutunun uzun süreli prognoz tayin edilmesinde en iyi parametreler olduğunu vurgulamaktadır. Ancak mitozun sayılması konusu pek açıklığa kavuşmuş değildir. Elston ve Ellis (6) mitoz sayısı için farklı mikroskoplarda farklı rakamlar vermektedir. Aynı zamanda materyalin fiksasyon süresinin de mitoz sayısını etkileyeceğini vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (22,23). Çalışmamızda mitoz sayısının bağımsız prognostik parametre olmadığı sonucuna vardır ($p=0,121$, log Rank=4.21).

HG'in belirtilmesi açısından şunu da vurgulamak gerekiyor: Doussal ve ark. (21) 1262 vakalık invaziv duktal karsinom serisinde Scarf-Bloom-Richardson (4) yöntemini modifiye ederek yaptıkları grade'lendirme ile sürvi arasında daha anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Buradan yola çıkarak yeni prognostik parametreler aramak yerine klasik para-

TABLO 9: TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZDE PROGNOSTİK PARAMETRELERİN HAŞTALIKSIZ SAĞ KALIM İLE İLİŞKİSİ

Parametre	Toplam Vaka	Sağ kalan	HSK		
			%	Log Rank	p
Yaş 50'den küçük	18	11	61.11	0.21	0.645
50 ve büyük	32	19	59.38		
Menapozal				0.09	0.758
pre	13	8	61.54		
post	37	22	59.46		
Tümör çapı				2.11	0.146
2 cm ve küçük	8	7	87.5		
2 cm'den büyük	42	23	54.76		
HG I	16	14	73.68	6.14	0.013
II-III	34	16	47.06		
NG I	19	14	73.68	2.22	0.136
II-III	31	16	51.61		
MS I	23	18	78.26	4.21	0.121
II	20	9	45		
III	7	3	42.86		
PCNA I	42	24	57.14	1.33	0.249
II	8	6	75		
Aksilla (yok)	14	11	78.57	15.4	0.0005
(1-3)	18	13	72.22		
(3'ün üstü)	17	5	29.41		

metreleri değerlendirmede bazı değişiklikler yaparak anlamlı sonuçlara ulaşılabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda artık klasikleşmiş parametreler olan HG ve aksiller lenf nodu durumunun, prognostik önemini hala koruduğunu saptadık. Bu parametreleri belirlemek için kullanılan yöntemin de artık standardize olduğunu da vurgulamak gerekir. Ancak öyle sanıyoruz ki PCNA gibi ancak özel tekniklerle bakılabilen parametrelerle ilgili çalışmalar bu tekniklerin yaygınlaşması, optimal düzeyde uygulanmasıyla artacaktır. PCNA'nın proliferatif aktiviteyi gösterdiği muhakkaktır. Ancak bağımsız prognostik parametre olarak ele alınması henüz mümkün değildir. Gelecekte yeni epitoplara karşı oluşturulacak antikorlar belki bunu sağlayabilir. Ancak şimdilik bir patoloji laboratuvarına düşen görev bütün prognostik parametrelere imkanları ölçüsünde bakmasıdır.

KAYNAKLAR

- Burgut R, Tuncer İ, Bozdemir N ve ark. Türkiye'de 16 Merkezin Kanseri Verilerinin değerlendirilmesi. Tuncer İ, Burgut R, Bozdemir N, Coşar EF. Türkiye'de Kanseri Sıklığı. Birinci Basım. Adana: Ç. Ü. Tıp Fak., 1994:s38-39.
- Tavassoli FA. General Considerations. In: Tavassoli FA, ed. Pathology of the Breast, first ed. Connecticut: Appleton and Lange, 1992:pp 25-63.
- Rosai J. Breast In: Stamatidis G, ed. Ackerman's Surgical Pathology. 7th ed. St. Louis, Missouri: Mosby, 1989:pp 1193-1267.
- Bloom HJG, Richardson WW. Histologic grading and prognosis in breast cancer: A study of 1709 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer 1957;2:353-377.
- Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node -negative infiltrating ductal breast carcinomas. Cancer 1991;68: 1309-1317.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer: The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow up. Histopathology 1991;19:403-410.
- Çubukçu O, İlhan R, İplikçi A. Meme karsinomlarında multifokalite, multi-sentrisite ve bilateralitenin morfolojik yönden değerlendirilmesi. Türk Patol Derg 1992;8:27-31.
- Demirbağ N, Atay F, Akalın G. Benign ve malign yassı epitel hücre tümörlerinde hücre çoğalma oranlarının "Proliferating Cell Nuclear Antigen" ta-

yini yöntemi ile karşılaştırılması. Klinik Gelişim 1994;7:2946-2948.

- Leonardi E, Girlands S, Serio G, et al. PCNA and Ki-67 expression in breast carcinoma: Correlations with clinical and biological variables. J Clin Pathol 1992; 45:416-419.
- Magno WB, Hirschfield L, Bhuiya T, et al. Correlation of proliferative index in primary breast carcinoma with hormone status, lymph node status and disease-free survival. Connecticut Medicine 1992;56:667-669.
- Siitonen SM, Isola JJ, Rantala IS, et al. Intratumor variation in cell proliferation in breast carcinoma as determined by antiproliferating cell nuclear antigen monoclonal antibody and automated image analysis. Am J Clin Pathol 1993;99:226-231.
- Bianchi S, Paglierani M, Zampi G, et al. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen in lymph node-negative breast cancer patients. Cancer 1993;72:120-125.
- Gillet CE, Barnes DM, Camplejohn RS. Comparison of three cell cycle associated antigens as markers of proliferating activity and prognosis in breast carcinoma. J Clin Pathol 1993;46:1126-1128.
- Thomas M, Noguchi M, Kitagawa H, et al. Poor prognostic value of proliferating cell nuclear antigen labelling index in breast carcinoma. J Clin Pathol 1993;46:525-528.
- Sasa M, Komaki K, Tsuzuki H, et al. Tumor progression accompanied by increase in proliferation rate in breast cancer: A preliminary report. J Surg Oncol 1993;54:255-259.
- Frierson HF. Immunohistochemical analysis of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in infiltrating ductal carcinomas: Comparison with clinical and pathological variables. Mod Pathol 1993;6:290-294.
- Dawson AE, Norton JA, Weinberg DS. Comparative assesment of proliferation and DNA content in breast carcinoma by image analysis and flow cytometry. Am J Pathol 1990;136:1115-1124.
- Tahan SR, Nueberg DS, Dieffenbach A, et al. Prediction of early relapse and shortened survival in patients with breast cancer by proliferating cell nuclear antigen score. Cancer 1993;71:3552-3559.
- O'Keane JC, Okan E, Moroz K, et al. Anti-estradiol immunoperoxidase labeling of nuclei, not cytoplasm, in paraffin section, determines estrogen receptor status of breast cancer. Am J Surg Pathol 1990;14(2):121-127.
- Fisher ER, Redmond C, Fisher B, et al. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast and bowel projects. Cancer 1990;65:2121-2128.
- Doussal VL, Hulin MT, Friedman S, et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff Bloöm Richardson (SBR). Cancer 1989;64:1914-1921.
- Donhuijsen K, Schmidt U, Hirsch H, et al. Changes in mitotic rate and cell cycle fractions caused by delayed fixation. Hum Pathol 1990;21 :709-714.
- Weidner N, Moore DH, Vartanian R. Correlation of Ki-67 antigen expression with mitotic figure index and tumor grade in breast carcinomas using the novel "Paraffin"-Reactive. Hum Antibody. Hum Pathol 1994;25:337-342.