

LENF NODU NEGATİF MEME KANSERİNDE MİKROMETASTAZ TARAMASI VE PROGNOSTİK PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Aylin DENGİZMEN,¹ Ayşenur AKYILDIZ İĞDEM,² Elife ŞAHAN,² Nusret ERDOĞAN²

¹Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği; ²Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

Meme kanserinde aksiller lenf nodlarının durumu önemli bir prognostik belirleyicidir. Standart histopatolojik yöntemlerle aksiller lenf nodu negatif olarak rapor edilen hastaların aslında mikrometastazları olabilir. Çeşitli yöntemlerle bugüne kadar yapılan çalışmalarda %9-33 oranında mikrometastaz saptanmıştır. Bu çalışmada, aksiller lenf nodları hem kesit sayısı artırılarak hem de immünohistokimyasal (İHK) yöntemle daha da ayrıntılı incelendi. Aksiller lenf nodu metastazı olmayan 31 invaziv meme kanserli hasta çalışma kapsamına alındı. Toplam 458 lenf nodunu içeren 113 parafin bloktan 300 mikrometre arayla iki kesit alındı ve her bir kesit hematoxilen-eozin (H-E) ve İHK yöntemle sitokeratin AE1-AE3 antikoru ile boyandı. Otuz bir olgunun 6'sında (%19,3) mikrometastaz saptandı. Belirlenen mikrometastazlarda, 3'ünün çapı 0,2-2 mm arasında olup, diğer 3'ü izole tümör hücreleri şeklinde dağılım göstermekteydi. Mikrometastaz ile lenfovasküler invazyon arasında ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,05$). Standart histopatolojik yöntemlerle değerlendirilen ve aksiller lenf nodları negatif olarak tanı alan meme kanserli hastalarda, lenf nodlarının H-E ile boyalı kesit sayısının artırılması ve İHK gibi ek inceleme yöntemleriyle değerlendirilmesi metastaz saptama olasılığını arttırmaktadır. Standart histopatolojik yöntemlerle lenf nodu mikrometastazları belirlenememektedir.

Anahtar Sözcükler: Lenf nodu negatif meme kanseri; mikrometastaz taraması; prognoz.

MICROMETASTASES SCREENING IN LYMPH NODE-NEGATIVE BREAST CARCINOMAS AND COMPARISON WITH PROGNOSTIC PARAMETERS

The status of axillary lymph nodes has prognostic significance in breast cancer. In fact, patients diagnosed as axillary lymph node-negative by standard histopathological methods may have micrometastases. To date, 9-33% of cases were determined as having micrometastases in many studies using variable methods. In this study, axillary lymph nodes were investigated by increasing the sections and with immunohistochemical staining. Thirty-one patients with invasive breast cancer but without axillary lymph node metastases were included in this study. One hundred and thirteen paraffin blocks of 458 lymph nodes were sectioned at 300 micrometer intervals. Every section was stained with hematoxylin and eosin (H&E) and immunohistochemically by AE1-AE3 antibody. Micrometastases were discovered in 6 (19.3%) of the 31 patients. Three of the discovered micrometastases were 0.2-2 mm in diameter and the other three were distributed as isolated tumor cells. There was an advanced meaningful association between lymphovascular invasion and micrometastases. In patients with breast cancer who were evaluated by standard histopathological methods and were lymph node-negative, the possibility of discovering metastases may increase by increasing the lymph node sections and with H&E and immunohistochemical staining. Lymph node micrometastases can not be determined by standard histopathological methods.

Key Words: Lymph node-negative breast cancer; micrometastases screening; prognosis.

Başvuru tarihi: 12.3.2008 **Kabul tarihi:** 25.5.2008

İletişim: Dr. Aylin Dengizmen. Gebze Fatih Devlet Hastanesi Patoloji Kliniği, Osman Yılmaz Mah., İlyas Uzuner Cad., No: 1, Gebze - Kocaeli.

Tel: +90 - 262 - 656 43 44 **e-posta:** adengizmen@gmail.com

Meme kanseri tanısında, mamografinin gittikçe artan oranda kullanılmaya başlanmasıyla hastalar daha erken dönemde tanı alacak ve yıllar geçtikçe tümör çapı küçük, lenf nodu negatif invaziv meme kanserli hastaların sayısı artacaktır.

Çeşitli yöntemlerle yapılan çalışmalarda lenf nodu negatif olarak değerlendirilen hastalarda %9-33 oranında mikrometastaz saptanmıştır.^[1] Belirlenen mikrometastazların prognozu ne yönde etkilediği hala tartışılmaktadır. Yeni TNM sınıflamasında, lenf nodunda 0,2 ile 2 mm arası lezyonlar mikrometastaz, 0,2 mm'den küçük lezyonlar ise izole tümör hücreleri olarak kabul edilmiştir.^[2]

Bu çalışmada, lenf nodu negatif tanısı alan hastaların lenf nodları, kesit sayısı artırılarak ve immunohistokimyasal (İHK) yöntem uygulanarak daha ayrıntılı şekilde değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar primer tümör özellikleriyle karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

1997-2003 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü'nde tanı almış, aksiller lenf nodu metastazı saptanmayan invaziv meme karsinomlu olguların arşiv kayıtları incelenerek belirlendi. Olguların hematoksilen-eozin (H-E) ile boyalı preparatları ve parafin blokları çıkarıldı. H-E ile boyalı preparatlar tekrar değerlendirildi ve çalışmaya uygun olan 31 olgu belirlendi. Tümörün histolojik derecelendirilmesi invaziv duktal karsinomlarda Bloom ve Richardson sisteminin Nottingham Modifikasyonu'na (Elston) göre yapıldı.

Olguların yaşa göre dağılımında, Türkiye'deki ortalama menapoz yaşı (47,8) dikkate alındı. Hastalar, tümör tipine göre invaziv duktal ve invaziv lobüler, tümör boyutuna göre ≤ 2 cm (T_1) ve >2 cm ($T_2 - T_3$) olarak gruplandırıldı. Lenfovasküler invazyon (LVİ) dikkate alındığında olgular pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. Olguların östrojen ve progesteron reseptör durumları arşiv kayıtlarından saptandı.

Standart histopatolojik yöntemle lenf nodu metastazı saptanmayan 458 lenf nodunun (olgu başına 7-30, ortalama 16) H-E ile boyalı preparatları

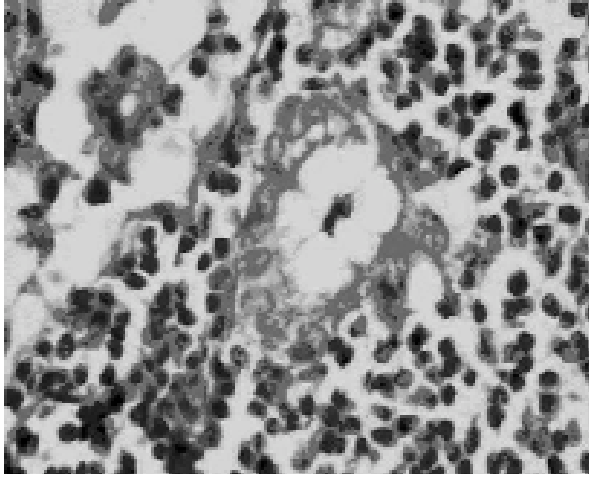
tekrar değerlendirildi ve toplam 113 parafin blok-tan 300 mikrometre arayla iki kesit alındı ve her bir kesit H-E ve İHK yöntemle sitokeratin AE1-AE3 antikoru ile boyandı. Öncelikle lenf nodlarının H-E ile boyanan ek kesitleri incelendi. Mikrometastatik birikim saptandığında orijinal kesitler tekrar değerlendirildi. İHK yöntemle boyalı preparatlar sonradan değerlendirildi ve pozitif boyanma saptandığında, orijinal kesit ve çalışma sırasında yapılan ek kesitler yeniden incelendi.

Mikrometastatik birikimlerin çapı, oküler mikrometre ile ölçüldü. Mikrometastatik birikimlerin yerleşimi parenkimal, sinüzoidal, kapsüller ve subkapsüller olarak tanımlandı.

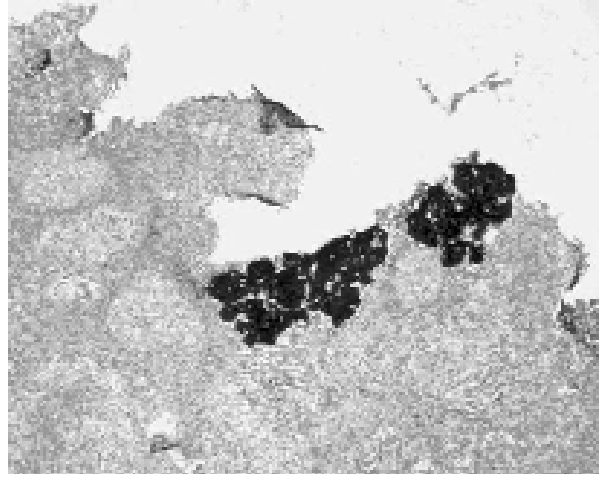
İstatistiksel inceleme "SPSS 9.0 for Windows" programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada kullanılan parametreler arasındaki ilişkinin araştırılma-

Tablo I. Olguların özellikleri

Özellikler	Sayı	Oran (%)
Yaş		
≤47	10	32
>47	21	68
Tümör çapı (cm)		
≤2	12	39
>2	19	61
Histolojik grade		
I-II	15	48
III	12	39
Nükleer grade		
1-2	23	74
3	8	26
Tanı		
Duktal	27	87
Lobüler	4	13
Lenfovasküler invazyon		
(+)	13	42
(-)	18	58
Östrojen reseptör		
(+)	18	58
(-)	13	42
Progesteron reseptörü		
(+)	23	74
(-)	8	26
Mikrometastaz		
(+)	6	19
(-)	25	81



Şekil I. Lenf nodunda H-E ile saptanan parenkimde yerleşimli mikrometastaz (x200).



Şekil II. Lenf nodunda immünohistokimya ile saptanan parenkimde yerleşimli mikrometastaz (x40).

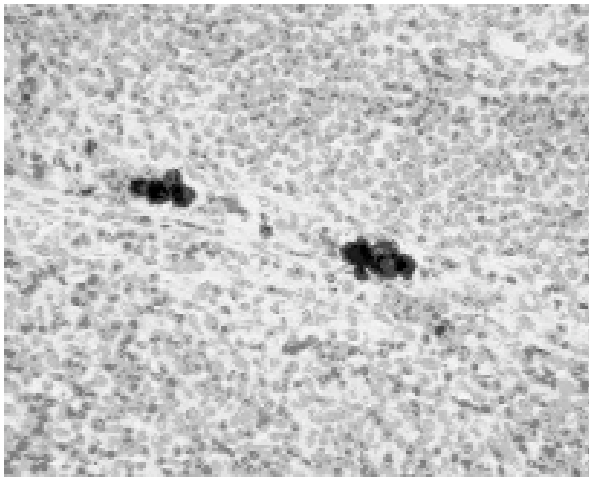
sında Fisher kesin olasılık testi ve tek yönlü varyans çözümlemesi (ANOVA) uygulandı.

BULGULAR

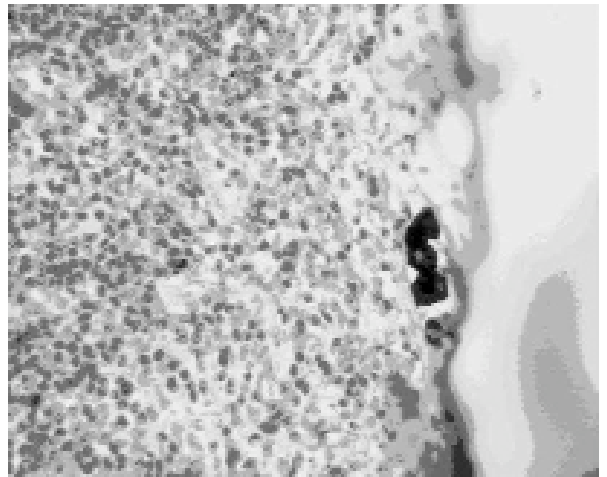
Olguların yaş ortalaması 55 olup, en genç hasta 35, en yaşlı hasta 84 yaşında idi. Tümör çapı ortalaması 2,72 cm olup en küçük çap 1 cm, en büyük çap 7 cm idi. Hastaların 27'si duktal karsinom (%87,1), 4'ü lobüler karsinom (%12,9) tanısı almıştır. Histolojik grade sadece invaziv duktal karsinom tanısı alan olgularda verilmiştir. Çalışmanın sonuçları Tablo I'de özetlenmiştir.

Olgu başına ortalama 16 adet lenf nodu incelendi. H-E ve İHK incelemeyle 31 olgunun 6'sında

(%19,3) mikrometastaz saptandı. Altı olgunun hiçbirisinde birden fazla lenf nodunda mikrometastaz izlenmedi. Belirlenen mikrometastazların 3'ünün çapı 0,2-2 mm arasında olup, diğer 3'ü izole tümör hücreleri şeklinde dağılım göstermekteydi. Saptanan 6 adet mikrometastazın 5'i, ilk alınan ve İHK yöntemle incelenen lenf nodlarında görüldü. Lenf nodu mikrometastazlarının 3'ü parenkimde yerleşimli idi ve bunların 2'si H-E ile boyalı kesitlerde de gösterilebilmiştir (Şekil I, II). Olguların biri kapsüldeki lenfatikler içinde, biri intranodal sinüzoidler içinde ve biri de subkapsüller yerleşimliydi (Şekil III, IV). Bir olguda H-E ve İHK ile tespit edilemeyen mikrometastaz 300 mikrometre sonra alınan ikinci kesitte her iki yön-



Şekil III. Lenf nodunda immünohistokimya ile saptanan intranodal sinüzoidler içinde yerleşimli tümör hücre grupları (x100).



Şekil IV. Lenf nodunda immünohistokimya ile saptanan kapsüldeki lenfatikler içinde yerleşimli izole tümör hücre grupları (x100).

Tablo II. Mikrometastazların genel özellikleri

Olgular	Mikrometastaz çapı (mm)	H-E (1)	İH (1)	H-E (2)	İH (2)	Yerleşim
1	0,4	(-)	(-)	(+)	(+)	Parenkim
2	0,2	(-)	(+)	(-)	(-)	Parenkim
3	0,9	(+)	(+)	(-)	(-)	Parenkim
4	<0,2	(-)	(+)	(-)	(+)	Sinüzüid
5	<0,2	(-)	(+)	(-)	(-)	Kapsül
6	<0,2	(-)	(+)	(-)	(-)	Subkapsül

H-E (1): H-E ile boyalı 1. kesit; H-E (2): H-E ile boyalı 300 mikrometre sonra alınan 2. kesit; İH (1): İmmünohistokimya uygulanan 1. kesit; İH (2): İmmünohistokimya uygulanan 300 mikrometre sonra alınan 2. kesit.

temle de saptandı. Orijinal kesitler tekrar değerlendirildiğinde hiçbirinde mikrometastaz görülmedi. Dört olguda, 300 mikrometre arayla yapılan ikinci kesitte (H-E+İHK) mikrometastaz belirlenemedi. Mikrometastazların genel özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Mikrometastazla primer tümörün özelliklerinin karşılaştırılması

Mikrometastaz ile diğer parametreler arasındaki herhangi bir ilişkinin varlığını ortaya çıkarmak amacıyla öncelikle Fisher kesin olasılık testi kullanıldı. Buna göre Tablo III'deki sonuçlar ortaya çıkmıştır. Mikrometastaz ile lenfovasküler invazyon arasında ileri düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$). Yapılan tek yönlü varyans çözümlemesi sonuçları, LVİ parametresi ile mikrometastaz arasında anlamlı bir ilişki olduğunu doğruladı. Belirlenen 6 adet mikrometastazın 5'inde (%83) LVİ vardı. Bunun yanında lenf nodu negatif 25 hastanın 8'inde (%32) LVİ saptandı.

Tablo III. Mikrometastazla primer tümörün özelliklerinin karşılaştırılması

Parametreler	Fisher anlamlılık seviyesi	ANOVA anlamlılık derecesi
Nükleer grade	0,503	0,584
LVİ	0,034	0,022
Östrojen reseptör	0,499	0,669
Progesteron reseptörü	0,413	0,499
BAX	0,646	0,906
Tümör çapı	0,426	0,211
Yaş	0,577	0,547

TARTIŞMA

Bu çalışmada, lenf nodu negatif tanısı alan hastaların lenf nodlarını, hem kesit sayısını arttırarak, hem de İHK yöntem uygulayarak daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirdik.

Lenf nodlarının rutin histopatolojik incelenmesinde metastazlar ya lenf nodu içindeki yerleşimi nedeniyle ya da mikroskopik inceleme sırasında metastatik hücrelerin fark edilmemesi nedeniyle gözden kaçarlar. Bu sorunlar, kesit sayısını arttırarak ya da İHK inceleme ile ortadan kaldırılabilmektedir.

Lenf nodlarında mikrometastaz saptamaya yönelik çalışmalarda H-E ile boyalı seri kesit uygulaması veya tek kesite ya da birden fazla kesite İHK uygulanması gibi çeşitli yöntemlerle çalışmalar yapılmıştır. McGuckin ve ark.^[3] lenf nodu negatif tanısı alan meme kanserli hastaların lenf nodlarını 100 mikrometre arayla 4 adet kesit alarak ve her bir kesiti H-E ve İHK yöntemle incelemişler ve %25 oranında mikrometastaz saptamışlardır. Bu çalışmada 1. ve 4. kesitte en yüksek oranda mikrometastaz saptamışlardır; 300 mikrometre arayla alınan iki kesite İHK ve H-E uygulanmasıyla aynı sonuca ulaşılabileceğini ve bu yöntemin hem daha ucuz hem de daha pratik olduğunu önermişlerdir. Biz de çalışmamızda bu yöntemi uygulayarak lenf nodu negatif tanısı almış 31 hastada %19 oranında mikrometastaz saptadık. Altı adet mikrometastazın 5'i, ilk alınan İHK kesitinde görüldü. Sadece bir olguda ilk kesitte olmayan mikrometastaz, ikinci kesitte hem İHK hem de H-E ile boyalı kesitte görüldü. Sonuçta bu

yöntem bize fazladan bir mikrometastazı belirleme olanağını sağladı. Önceki çalışmalarda %9-33 oranında mikrometastaz saptanmıştır.^[1] Bizim bulduğumuz %19'luk oran bu konuda yapılmış pek çok çalışmadan daha yüksektir.

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi tarafından oluşturulan yeni evreleme sisteminde lenf nodlarında saptanan 0,2-2 mm arasındaki lezyonlar mikrometastaz, 0,2 mm'nin altındaki lezyonlar ise izole tümör hücreleri olarak kabul edilmiştir.^[2] Buna göre bizim çalışmamızda mikrometastaz tanımına uyan 3 olgu (%9,6) bulunmaktadır. Diğer 3 olgu ise izole tümör hücreleri grubuna girmektedir.

Lenf nodlarında meme kanseri metastazlarını belirlemek amacıyla kullanılan sitokeratinin duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sedmak ve ark.nın^[4] çalışmasında, meme kanseri olmayan hastaların lenf nodlarında sitokeratin (AE1/AE3) immünreaktivitesi gösteren epitelyal hücreler saptanmıştır. Doglioni ve ark.^[5] normal, patolojik lenf nodları ve dalak üzerinde çeşitli monoklonal antikolarla sitokeratin immünreaktif retikulum hücrelerini belirlemeye yönelik bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda AE1 ve AE3 antikolarıyla parafinle fikse edilmiş dokularda retikulum hücrelerinde immünreaktivite saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda lenf nodlarındaki metastatik hücrelerin belirlenmesi amacıyla AE1/AE3 antikoları kullanılmış ve retikulum hücrelerinde bir boyanma gözlenmemiştir.

Yapılan çalışmalarda tümör çapı büyük olan hastaların lenf nodlarında daha yüksek oranda mikrometastaz saptanmıştır.^[3,6-8] Bizim çalışmamızda mikrometastaz saptanan olguların %50'sinde tümör çapı 2 cm ve üzerindeyken, lenf nodu negatif grupta yer alan olgularda ise bu oran %36'dır. Bu çalışmanın sonucunda tümör çapı ve mikrometastaz arasında istatistiksel bir ilişki kurulamamıştır.

Geniş hasta grubu üzerinde yapılan çalışmalarla 50 yaş altında olan hastalarda daha yüksek oranda mikrometastaz saptanmıştır.^[9,10] Bizim çalışmamızda Türkiye'de ortalama 47,8 olan menapoz yaşı dikkate alınarak hastalar gruplandırılmış

tır.^[11] Metastaz saptanan olguların %33'ü 47 yaş altındadır. Lenf nodu negatif grupta ise bu oran %32'dir. Diğer çalışmalarda olduğu gibi 50 yaş ve altı olmak üzere olgular gruplandırıldığında, metastaz saptanan olgularda yaşa göre bir değişiklik olmazken lenf nodu negatif grupta oran arada kalan bir hasta nedeniyle %28'e düşmektedir. Ancak, sonuçta olgular hangi yaş grubuna göre istatistiksel incelemeye alınırsa alınsın sonuç değişmeyecek ve bu çalışmada yaşla metastaz arasında istatistiksel bir ilişki ortaya çıkmayacaktır.

Yapılan çalışmalarda, primer tümörün histolojik tipi dikkate alındığında invaziv lobüler karsinomu olgularda İHK yöntem kullanıldığında mikrometastaz belirleme oranının daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır.^[3,7] Galea ve ark.^[12] İHK yöntem uyguladıkları halde böyle bir ilişki tanımlamazken, Ludwig ve ark.nın^[6] seri kesit yöntemiyle yaptıkları çalışmada da böyle bir ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda invaziv lobüler karsinom tanısı alan sadece 4 olgu (%13) bulunmaktadır ve bu olguların hiçbirinde mikrometastaz saptanamamıştır.

İnvaziv meme kanserli hastalarda, primer tümörün özellikleriyle lenf nodu metastazı arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda, lenf nodu metastazının en önemli belirleyicisinin tümör çapı ve LVİ olduğu gösterilmiştir.^[13] Bu çalışmalarda dikkate alınan tümör çapı değeri 1 cm ve üzerindedir. Bizim çalışmamızda tümör çapı 1 cm'nin altında olan olgu yoktur. Mikrometastaz saptanan 6 olgunun 5'inde (%83) nükleer grade II, 1'inde (%17) nükleer grade III'dür. Bu sonuçlar doğrultusunda bizim çalışmamızda tümör çapı ve nükleer grade arasında istatistiksel ilişki kurulamamasına rağmen, ilişkisi istatistiksel olarak da doğrulanan lenfovasküler invazyonun mikrometastazın da belirleyicisi olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Mikrometastazların prognostik önemi tartışmalıdır. Meme kanserli hastalarda lenf nodlarında bulunan mikrometastaz çapının prognostik önemi olduğu, hastalısız süreci etkilediği belirtilmiştir.^[3,6,8] de Mascarel ve ark.^[14] seri kesit uygulanarak saptanan mikrometastazların prognostik önemi olduğunu belirtmişlerdir. Milis ve ark.^[15] son

yıllarda yaptıkları bir çalışmada mikrometastazların prognostik önemi olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamıza alınan hasta grubu son yıllarda tanı alan olguları da kapsadığından prognoz çalışması yapılamamıştır.

Lenf nodlarında saptanan mikrometastazların yerleşiminin prognozu farklı yönde etkilediği yönünde çalışmalar vardır. Nasser ve ark.^[8] parenkimde saptanan metastazın prognozu kötü yönde etkilediğini söylerken, Hartveit ve ark.^[16] sinüzoidal metastazların daha kötü bir prognostik etkisi olduğunu söylemektedirler. Bizim çalışmamızda saptanan mikrometastazların 3'ü parenkimde, 3'ü kapsül, subkapsüler sinüs ve sinüzoidler içindeydi. Kapsül, subkapsüler sinüs ve sinüzoidler içinde olan mikrometastatik birikimler izole tümör hücreleri şeklindeydi. Yeni TNM sınıflaması izole tümör hücrelerinin lenf nodu negatif grupta değerlendirilmesini öngörmektedir. Ancak, izole tümör hücrelerinin lenf nodundaki varlığı bunların doğal anatomik bariyerleri geçebildiğini gösterir. Bu konunun da yapılacak çalışmalarla detaylandırılacağını düşünmekteyiz.

Dr. De Boer'e^[17] göre mikrometastaz (>0,2-2 mm, pN1mi) ve izole tümör hücrelerinin (<0,2 mm, pN0(+)) prognostik önemi hala zıtlıklar içermektedir, bunu diğer çalışmalar da göstermektedir. Kesin bir tanımlama olmaması nedeni ile rezidüel mikrometastazlı veya izole tümör hücreleri olan olgularda adjuvan kemoterapinin rolü konusunda hiçbir konsensüs oluşmamıştır.

Park ve ark.^[18] çalışmasında 295 olguluk erken meme kanserinde aksiler lenf nodlarında mikrometastaz ve izole tümör hücreleri taraması yapmışlardır. İzole tümör hücresi ve mikrometastaz olan 84 hastanın 8,2 yıllık takiplerinde, izole tümör hücrelerinin sağkalım üzerinde etkisi olmadığını, mikrometastazın hastalısız sağkalım açısından daha zayıf olduğunu (p=0,091, log rank) ortaya koymuşlardır.

Reed ve ark.^[19] 1259 olguluk çalışmalarında sentinel lenf nodu taraması yapmışlar; 893 hastada sentinel lenf nodu negatif bulunmuş, 25 hastada izole tümör hücresi ve 57 hastada mikrometastaz saptamışlardır; 284 hastada sentinel lenf nodunu pozitif bulmuşlardır. Yazarlar, izole tümör hücre-

si saptanan 13 olgunun hiçbirinde aksiller lenf nodu diseksiyonu sonucu ek pozitif nod görülmediğini, olguların ortalama 4,9 yıl takibe alındığını, sentinel lenf nodu negatif olan, izole tümör hücreleri izlenen, mikrometastaz saptanan ve sentinel lenf nodu pozitif olan gruplarda uzak nüks oranlarının sırası ile %6, %8, %14 ve %21 olarak saptandığını belirtmişlerdir. Bu bulgularla, izole tümör hücreleri varlığında hastalarda aksiller lenf nodu diseksiyonunun gerekli olmayabileceğini, ancak sentinel lenf nodunda mikrometastaz saptanan hastalarda aksiller lenf nodu diseksiyonu ve daha agresif adjuvan terapi uygulanabileceğini bildirmişlerdir.

Bizim yaptığımız retrospektif çalışma, arşiv belgeleriyle sınırlanmıştır. Laboratuvarımızda lenf nodlarının rutin değerlendirilmesinde büyük lenf nodlarının yarısı incelenmekte, diğer yarısı ise hiç incelenmemektedir. Bu çalışmada, lenf nodları ayrıntılı bir şekilde incelenmiş olmakla birlikte hala tüm mikrometastazların saptanamadığını düşünmekteyiz. Ayrıca uygulanan yöntem hem zaman hem maliyet kaybına neden olmaktadır. Bu problemin ortadan kaldırılması, sentinel lenf nodu incelemesiyle olasıdır. Lenf nodu mikrometastazlarının ve izole tümör hücrelerinin gerçek önemi hala bilinmemektedir. Sentinel lenf nodu uygulamasının rutin olarak uygulanmaya başlanması ve prospektif olarak tedavi stratejileriyle birlikte değerlendirilmesiyle ilgili çalışmalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak, lenf nodu negatif olarak rapor edilen 31 olgunun 3'ünde (%9,6) yeni TNM sınıflamasında kabul edilen ve prognostik önemi olduğu anlaşılan mikrometastaz, 3'ünde (%9,6) izole tümör hücreleri saptanmıştır. Lenf nodunda saptanan mikrometastaz ve izole tümör hücreleri primer tümör özellikleriyle karşılaştırıldığında lenfovasküler invazyonla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Dowlathahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer* 1997;80(7):1188-97.
2. Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Meme kanseri.

- İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003.
3. McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer* 1996;73(1):88-95.
 4. Sedmak DD, Meineke TA, Knechtges DS. Detection of metastatic breast carcinoma with monoclonal antibodies to cytokeratins. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:786-9.
 5. Doglioni C, Dell'Orto P, Zanetti G, Iuzzolino P, Coggi G, Viale G. Cytokeratin-immunoreactive cells of human lymph nodes and spleen in normal and pathological conditions. An immunocytochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990;416(6):479-90.
 6. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1990;335(8705):1565-8.
 7. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1999;354(9182):896-900.
 8. Nasser IA, Lee AK, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in "node-negative" breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993;24:950-7.
 9. Huvos AG, Hutter RV, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 1971;173(1):44-6.
 10. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991;64(2):327-36.
 11. Neslihan Carda S, Bilge SA, Oztürk TN, Oya G, Ece O, Hamiyet B. The menopausal age, related factors and climacteric symptoms in Turkish women. *Maturitas* 1998;30(1):37-40.
 12. Galea MH, Athanassiou E, Bell J, Dilks B, Robertson JF, Elston CW, et al. Occult regional lymph node metastases from breast carcinoma: immunohistological detection with antibodies CAM 5.2 and NCRC-11. *J Pathol* 1991;165(3):221-7.
 13. Chadha M, Chabon AB, Friedmann P, Vikram B. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. A multivariate analysis. *Cancer* 1994;73(2):350-3.
 14. de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992;66(3):523-7.
 15. Millis RR, Springall R, Lee AH, Ryder K, Rytina ER, Fentiman IS. Occult axillary lymph node metastases are of no prognostic significance in breast cancer. *Br J Cancer* 2002;86(3):396-401.
 16. Lilleng PK, Hartveit F. 'Missed' micrometastases-the extent of the problem. *Acta Oncol* 2000;39(3):313-7.
 17. Dr. de Boer M. "Micrometastases and isolated tumor cells: relevant and robust or rubbish? (MIRROR) Preliminary results of the MIRROR study from the Dutch breast cancer trialists' group" SABCS 2008 (Abstracts) 70s. Abstract 23.
 18. Park D, Kåresen R, Naume B, Synnestvedt M, Beraki E, Sauer T. The prognostic impact of occult nodal metastasis in early breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Feb 15.
 19. Reed J, Rosman M, Verbanac KM, Mannie A, Cheng Z, Tafra L. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg* 2009;208(3):333-40.