



Prognostic and Predictive Value of Palpable or Non-Palpable Breast Cancer

Remzi Aktürk¹, Serdar Serinsoz²

¹ Department of General, Minimally Invasive, and Gastroenterology Surgery, SAFA Hospital Group, Istanbul, Turkey.

² Department of Radiology, SAFA Hospital Group, Istanbul, Turkey.

Abstract

Background: As in all cancers including breast type, early diagnosis has a significant role in determining the treatment modality and survival. For this reason, women at the risky group screened by mammography for assessing the prognosis, natural course and the predicting value of the cancer detected in the non palpable period. Furthermore determining the optimal treatment options and examining the effect of the possible results with the other outcomes.

Materials and Methods: A total of 365 cases were examined, 78 of which were non-palpable (NP) and 287 were palpable (P) cancers. The relationship between the characteristics of the primary tumor and axillary metastasis were investigated. The parameters were age, palpability of tumor on examination, tumor diameter (under 1.5 cm and over 1.5 cm), histologic type (ductal and lobular), lymphovascular invasion, multicentricity, histologic grade (1,2 and 3) and nuclear degrees (1,2 and 3). In addition to these parameters, P and PE cancers were compared in terms of the pathologic size, histologic type, lymphovascular invasion, histologic grade (HG), nuclear grade (NG), axillary lymph node involvement, estrogen and progesterone hormone receptor status, local recurrence and systemic metastasis furtherly.

Results: The rate of in situ cancers in NP cancers was higher than the palpable ones. Axillary metastasis were detected in 10 out of 67 patients who underwent axillary dissection with NP cancers, and 95 out of 283 patients with P cancers . 13 of the P cancers were found to have more than 10 lymph nodes positive. Not more than 10 positive lymph nodes were detected in NP cancers. Although lymphovascular invasion was detected only in 3 of 67 NP cancers, it was 42 out of 283 in the P ones. The axillary involvement rate in patients with tumor size smaller than 1.5 cm was 5.5% and 44.2% in tumors larger than 1.5 cm. Axillary metastasis rates were 2.8% for patients with 4 positive parameters (NP, size<1.5 cm, LV1 (-) and NG (1-2), whereas it varies between 4.6-5.8% in group that have any three parameters.

Conclusions: NP cancers have lower numbers of axillary involvement because of the smaller tumor size and rare lymphovascular invasion, besides have higher in situ cancer rates than the P cancers. Hereby these findings, palpability is a significant prognostic factor, NP cancers are expected to have a better prognosis. In order to exclude unnecessary axillary dissections, inable palpation, tumoral diameter smaller than 1.5 cm, negative lymphovascular invasion and low nuclear grade may used as a criterion for identifying the patients at low risk for axillary involvement. Then again avoiding axillary dissection or performing sentinel ganglion biopsy may be considered among these patients.

Key words: Breast cancer, Palpable, Non-Palpable, Prognostic and Predictive Value

*Corresponding Author: Remzi Aktürk, SAFA hospital group, Division of General, Minimally Invasive, and Gastroenterology Surgery, Istanbul, Turkey. **Phone:** +90 542 3572016 **E-mail:** dremzi@gmail.com **Received:** Jan, 2019. **Accepted:** Sept, 2019.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Meme Kanserinin Palpable Olması veya Palpe Edilmemesinin Prognostik ve Prediktif Değeri

Özet

Amaç: Tüm kanserlerde olduğu gibi, meme kanserinde de erken tanının tedavi modalitesinin belirlenmesinde ve sağ kalımda etkisi önemlidir. Bu sebeple, riskli gruba giren kadınlarda yapılan mamografi taramalarında, kanserin henüz palpe edilmediği dönemde ortaya çıkarılmasının prognoz, doğal gidişat ve prediktif değerlerinin, uygulanacak tedavinin belirlenmesi ve alınacak sonuçların tahmin edilmesine olan etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Toplam 365 vaka incelenmiş olup bunların 78'i palpe edilemeyen (PE) , 287'si palpabl (P) kanserlern oluşmaktaydı. Taranan vakalarda, primer tümörün incelenen özellikleri ile aksiller metastaz arasındaki ilişki araştırıldı. Bu parametreler, yaş, fizik muayenede tümörün palpe edilebilmesi veya ele gelmemesi, patolojik tümör çapı (1,5 cm altı ve 1,5 cm üstü) , histolojik tip(duktal ve lobuler), lenfovasküler invazyon, multisentrisite, histolojik derece (1,2 ve 3), nükleer derece (1,2 ve 3) olarak incelendi. Ayrıca P ve PE kanserlerde tümörün patolojik boyutu, histolojik tümör tipi, lenfovasküler invazyon, histolojik derece (HG), nükleer derece (NG), aksiller lenf nodu tutulumu, östrojen ve progesteron reseptör durumu, lokal nüks, sistemik metastaz açısından karşılaştırıldılar.

Bulgular: İn situ kanserlerin PE kanserlerdeki oranı (n: 11/78) palpabl kanserlerdeki oranına (4/287) göre daha yüksek bulunmuştur. PE tümörlerde aksiller diseksiyon yapılan 67 hastadan 10'unda (%14,9) aksiller metastaz saptanırken, P tümörlerde 283 hastadan 95 'inde (%33,6) aksiller metastaz saptanmıştır (p:0,00275), bunların da 13'ünde (%4,6) 10'dan fazla lenf nodu pozitif olduğu tespit edilmiştir. PE tümörlerde ise 10'dan fazla pozitif lenf nodu saptanmamıştır. PE kanserlerin %4,4 (3/67) oranında lenfovasküler invazyon saptanırken P kanserlerin %14,99 (42/283) oranındadır. PE ve P kanserler arasında lokal nüks, sağkalım ve uzak metastaz açısından yeterli takip süreleri olmadığından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aksiller metastaz oranı lenfovasküler invazyon gösteren hastalarda 36/45 (%80) iken, göstermeyen hastalarda 69/305 (%22,6)'dır (p<0,00001). Tümör çapı 1,5 cm'den küçük hastalarda %5,5 (7/128) olan aksiller tutulum oranı 1,5 cm'den büyük tümörlerde %44,2 (98/222) olarak belirlenmiştir (p<0,00001). Nükleer derecesi 3 olan vakalarda aksiller tutulum oranı 65/111 (%58,6) olurken, NG 1 ve 2 olanlarda 40/239 (%16,7) olarak ortaya çıkmıştır (p<0,00001). Aksiller metastaz oranları 4 olumlu parametrenin (PE, <1,5 cm, LV1(-) ve NG 1-2) var olduğu hastalar için %2,8 iken, herhangi üçünün var olduğu grupta %4,6-5,8 arasında değişmektedir.

Sonuç: PE kanserler küçük tümör boyutu ve düşük lenfovasküler invazyon nedeniyle daha az aksiller tutulum oranına sahiptirler ve in situ kanser oranı P kanserlerden daha yüksektir. Bu bulguların eşliğinde palpabl olup olmama, önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilebilir ve böylece PE kanserlerin daha iyi prognoza sahip olmaları beklenir. Gereksiz aksiller diseksiyonu engellemek amacıyla palpe edilememe; 1,5 cm'in altında tümör çapı, negatif lenfovasküler invazyon ve düşük nükleer derece aksiller tutulum açısından düşük riskli hastaları belirlemede kriter olabilir. Aksiller diseksiyon yapılmaması veya sentinel ganglion biyopsisi de bu hastalarda gündeme gelebilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, palpe edilebilir, palpe edilemeyen, prognostik ve prediktif değer

Giriş

Tüm kanserlerde olduğu gibi, meme kanserinde de erken tanının tedavi modalitesinin belirlenmesinde ve sağkalımda etkisi önemlidir. Mamografinin tarama yöntemi olarak kullanılması, henüz klinik olarak fark edilmeyen (PE) invaziv meme kanserinin sıklığını giderek arttırmaktadır. Böylece, meme kanserinin tanı ve tedavisinde yeni bir başlık, yeni bir kavramı ortaya çıkmıştır. Nonpalpabl primer tümörün tanınması ve tedavi yaklaşımları erken ve palpabl (P) meme kanserlerinden bazı farklılıklar göstermektedir. Tarama (screening) mamografi nin daha yaygın olarak kullanılacağı ileriki yıllarda PE meme kanserlerinin tüm meme kanserlerinin önemli bir çoğunluğunu teşkil edeceği düşünülürse, bu yeni grup kanserin önemi daha iyi anlaşılacaktır. PE meme kanserleri minimal invaziv meme kanseri, T1a ve T1b meme kanseri, preklirik meme kanseri ve 1 cm'den küçük meme kanseri başlığı altında da ele alınmaktadır (2). Aksiller tutulumu ile klinik olarak tespit edilen, fakat mastektomi piyesleri incelendiğinde kanser saptanamayan vakalar ise ayrı değerlendirilmektedir. Tarama mamografisi uygulanan prospektif çalışmalarda PE meme kanserlerinin tespit edilmesi ile meme kanseri sıklığının %36 oranında arttığı, buna karşılık 50 yaşın üzerindeki kadınlarda meme kanserinden ölüm oranını %30 civarında azaldığı belirlenmiştir (3). PE ve P meme kanserlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar PE meme tümörlerinde patolojik anatomik tümör çapı ve aksiller metastaz oranının P tümörlere göre daha düşük olduğu görüşü ortaktır. Bununla birlikte, her iki grubun histopatolojik özelliklerinin de farklı olduğunu ileri süren çalışmalar olduğu gibi aksini savunan çalışmalar da vardır. Yine lokal nüks, uzak metastaz, hastalısız yaşam ve sağkalım süresi açısından her iki grup arasında fark olup olmadığı konusunda fikir birliği yoktur. Fakat PE meme kanserleri daha küçük çaplı ve aksiller metastaz oranı daha düşük olduğundan sağkalım da daha iyi olması beklenir. Bu yüzden PE ve erken evre P meme kanserleri arasındaki sağkalım süresi farklılığı hakkında yorum yapılabilmesi için uzun süreli takipler gerekmektedir (4,5). Bu nedenle, risk grubuna giren kadınlarda yapılan mamografi ile tarama çalışmalarında kanserin henüz palpe edilmediği dönemde ortaya çıkarılmasının prognostik yani, doğal gidiş üzerine ve prediktif yani, uygulanacak tedavinin belirlenmesi ve alınacak sonucun tahmin edilmesine etkisi araştırılmıştır (1). Bu çalışmanın amacı İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı C servisi hastaları içinden "palpe edilemeyen (PE)" meme kanseri tanısı alanların tanı, tedavi ve sonuç açısından irdelenmesi ve prognoza etkili faktörlerin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı C Servisi Meme Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalardan fizik muayenede saptanan 2 cm'nin altında palpabl kitle (P) ve palpe edilemeyen (PE) kanseri olan 5 vaka incelendi. Vakalara uygulanan mamografi, USG, MR mamografi ve doppler USG değerlendirildi. Vakalar mamografik bulgularına göre BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) kategorizasyonu ile sınıflandırıldılar. Radyolojik olarak şüpheli malign olduğu düşünülen hastalara ileri tetkik olarak uygulanan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tru-cut, insizyonel ve eksizyonel biyopsi verileri kaydedildi. PE meme tümörü olan vakalara işaretli kitle eksizyonu uygulandı. Alınan materyaller patolojik standart yöntemler ile incelendi. Tüm vakalarda, tümörün patolojik ve anatomik boyutuna, tümör tipine, lenfovasküler invazyon (LVI), histolojik derece (HG), nükleer derece (NG), aksiller lenf nodu tutulumu, östrojen (ER) ve

progesteron reseptör (PR) içeriğine göre değerlendirildi. Hastalara küratif ameliyatlara uygulandı (Mastektomi, Modifiye Radikal Mastektomi (MRM), geniş tümör eksizyonu + aksiller diseksiyon). Vakaların %95,9'una (n:350) aksiller diseksiyon uygulandı. Meme piyeslerinin patolojik incelemesi sonrası hastalar Meme Hastalıkları konseyine çıkarıldılar ve postoperatif adjuvan tedavileri tespit edildi. İİAB, tru-cut ve işaretli eksizyonel biyopsi sonuçları ile radyolojik bulguların uyumu incelendi. Primer tümörün ile aksiller metastaz arasındaki ilişki araştırıldı. Bu parametreler; yaş, fizik muayenede tümörün palpe edilip edilmemesi, patolojik tümör çapı (1,5 cm altı ve 1,5 cm üstü) ile vasküler invazyon, multisentrisite, histolojik derece (1,2 ve 3), nükleer derece (1,2 ve 3) karşılaştırılarak incelendi. Ayrıca P kanserler ile PE kanserler tümörün patolojik boyutu, histolojik tümör tipi, lenfovasküler invazyon, histolojik derece (HG), nükleer derece (NG), aksiller lenf nodu tutulumu, östrojen ve progesteron reseptör durumu, lokal nüks, sistemik metastaz açısından karşılaştırıldılar. Nüks açısından hastalar, postoperatif ilk yıl 3 ayda bir, 2 ve 5. yıllar arası 6 ayda bir, beşinci yıldan sonra senede bir kontrole çağırıldılar.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel verilerin analizi, SPSS 2000 versiyonu ile yapıldı. Verilerimiz normal dağılmadı ve bu nedenle parametrik olmayan testler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcısı olarak ortalama standart sapma, median ve aralık değerleri kullanıldı. Medyanlardaki grup farklarını karşılaştırmak için Chi-Square testi kullanıldı. Gruplardaki ilgili gruplardaki hastaların oranını değerlendirmek için bir frekans tablosu oluşturulmuş ve veriler uygun olduğu şekilde Chi-Square / Fischer Exact testi kullanılarak analiz edilmiştir. $P < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 50.2 yıl olup en küçüğü 28, en büyüğü 87 yaşındadır. Palpabl kitle grubunu oluşturan hastaların tümü kitleyi kendisi fark etmiştir. PE kanseri olan hastalar a-) Birinci derece akrabalarında meme kanseri olduğundan meme kanseri riski nedeniyle kontrol amaçlı, b-) Kadın Hastalıkları Polikliniğinden menopoza nedeniyle hormon replasman tedavisi öncesi meme muayenesi için ve c-) ağrı ve meme başı akıntısı nedeniyle polikliniğe başvuran hastalardır.

PE kanserlerin (78) %28,2'si doğurganlık çağında iken, (287) %71,8'i menopozdadır. Aynı şekilde, menopoza öncesi hastaların (22) %16,6'sı PE kansere, (111) %83,4'ü P kansere sahiptir. Menopozdaki hastaların ise (176) %76,3'ü P, (56) %23,7'si PE kansere sahiptir.

Tablo 1'de PE ve P vakaların BIRADS sınıflamasına göre dağılımları gösterilmiştir. PE kanserlerin %82'si BIRADS 4-5 grubunda iken, P kanserler için bu oran %93,7'dir.

Toplam 365 meme kanserli hastanın %16,7'sine (61/365) İİAB uygulanmış ve bunların %85,3'ünde malign epitelyal hücre saptanmıştır. Bunların da %3,9'unda (n:2/52) histolojik tip belirlenebilmiştir. 365 hastanın %12,9'una ise (n:47/365) tru-cut biyopsi uygulanmış ve bunların 44 (%93,6)'ünde invaziv kanser tanısı konmuştur. 44 vakadan %90,9'unda (n:40/44) histolojik tip tayin edilebilmiştir. (tablo 3.) İncelenen PE kanserli vakaların 9'una (n:7/78) İİAB, %19,2'sine (n:15/78) tru-cut biyopsi yapılmış olduğu, kalan 56 (%71,8) hastaya ise işaretli kitle eksizyonu ile tanı konulduğu, tru-cut ve işaretleme ile eksizyonel biyopsi yapılan hastaların tümünde histolojik tip tayin edilebildiği saptanmıştır.

Tablo 1. PE ve P kanserlerin BIRADS sınıflamasına göre dağılımı.

BIRADS	PE		P	
	n	%	n	%
0	1	1,3	2	0,7
1	2	2,6	2	0,7
2	3	3,9	5	1,7
3	8	10,3	9	3,1
4	37	47,4	102	35,5
5	25	34,6	167	58,2
Toplam	78		287	

Tablo 2. PE ve P kanserlerin patolojik anatomik ortalama çap ve T boyutuna göre dağılımı.

T boyutu	PE			P			p value
	Ortalama tümör çapı (mm)	n	%	Ortalama tümör çapı (mm)	n	%	
T1a	3,2	14	17,9	5	3	1	<0,00001
T1b	9,1	32	41	9,2	56	19,5	
T1c	16,3	22	28,2	15,8	173	60,3	
T2	31,5	10	12,8	29	55	78	
Toplam		78			287		

PE kanserler 46 vakada (%59) bir cm'nin altında, 32 (%41) vakada bir cm'nin üstünde, P kanserler ise 59 vakada (%20,5) bir cm'nin altında iken 228 vakada (%79,5) bir cm'nin üstünde bulunmuştur. T boyutuna göre PE ve P meme kanserlerinin ortalama çapı ve hasta dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

PE kanserler 46 vakada (%59) 1 cm'nin altında, 32 (%41) vakada 1 cm'nin üstünde, P kanserler ise 59 vakada (%20,5) 1 cm'nin altında iken 228 vakada (%79,5) 1 cm'nin üstünde bulunmuştur. T boyutuna göre PE ve P meme kanserlerinin ortalama çapı ve hasta dağılımı tablo 2. 'de görülmektedir.

Tablo 3. PE ve P kanserlerin histolojik tüplerine göre dağılımı.

	IDC	ILC	IDC + ILC	Diğer			Toplam
				invaziv kanserler	DCIS	LCS	
PE	49	5	5	8	9	2	78
P	216	12	34	21	3	1	287
Toplam	256	17	39	29	21	3	365

Serimizde PE kanserlerin %11,6 DCIS, %2,6 LCIS ve %85,8 oranda invaziv kanser olduğu tespit edilmiştir. P kanserlerin ise %98,6 invaziv, %1 DCIS ve %0,3 oranda LCIS olduğu

saptanmıştır. (tablo 3.) İn situ kanserlerin PE kanserlerdeki oranı (n:11/78) palpabl kanserlerdeki oranına (4/287) göre daha yüksek bulunmuştur (p<0,0001).

Tablo 4. T boyutunu göre aksiller metastaz oranları.

T boyutu	n	Aksilla (+)	%
T1a	13	0	0
T1b	81	4	4,9
T1c	195	67	34,4
T2	61	34	55,8
Toplam	350	105	

Tablo 4’de tümör çapı ile aksiller metastaz ilişkisi gösterilmiştir. Tümör boyutu arttıkça aksiller metastaz oranı da artmaktadır. Bir cm'nin altındaki tümörlerde aksiller tutulum %4,9’dur. Tablo 5’de PE ve P kanserlerin tümör çaplarına göre aksiller metastaz var görülmektedir.

Tablo 5. PE ve P kanserlerin T boyutuna göre aksiller metastaz oranları.

T boyutu	PE			P		
	N	Aksilla (+)	%	n	Aksilla (+)	%
T1a	10	0	0	3	0	0
T1b	25	2	8	56	2	3,6
T1c	22	5	22,7	173	62	35,9
T2	10	3	30	54	31	60,8
Toplam	67	10	14,9	283	95	33,6

Tablo 6. PE ve P kanserlerin primer tümör özelliklerine göre karşılaştırılması.

	PE (n)	P(n)	P
(+)	10	95	0,00275
aksilla(-)	57	198	
LVI (+)	3	42	0,0226
LVI (-)	64	241	
multisentrik (+)	18	60	0,316
multisentrik (-)	49	223	
HG (1)	6	19	0,74
HG (2)	32	144	
HG (3)	29	120	
NG (1)	9	13	0,068
NG (2)	43	174	
NG (3)	15	96	
ER (+)	46	202	0,659
ER (-)	21	81	
PR (+)	27	127	0,497
PR (-)	40	156	

Her iki grup için de tümör çapı arttıkça metastaz oranları artmaktadır. PE kanserler ile P kanserler karşılaştırıldığında aksiller metastaz açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (p: 0,00275).

P kanserler anlamlı olarak PE kanserlerden daha fazla LVI göstermiştir (p:0,0226). Diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Tablo 6).

Toplam 78 PE kanserli hastanın 56'sına mastektomi, 22'sine konservatif cerrahi uygulanmış ve hastaların 1'inde (%1,3) lokal nüks görülmüştür, 1 (%1,3) hasta kranial lenfoma metastazı nedeniyle kaybedilmiştir, uzak metastaz saptanmamıştır. 287 P kanserli hastanın 195'ine mastektomi, 92'ine konservatif cerrahi uygulanmış olup, bunların 8'inde lokal nüks (%2,8), 11'inde uzak metastaz (%3,9) saptanmış olup, 6'sı (%2) kaybedilmiştir. Farklılıklar anlamlı bulunmamıştır. Hastalar en az 8 ay, en çok 11,5 yıl süre ile izlenmiştir.

İncelediğimiz vakaların 251'ine (%68,8) mastektomi, 114'üne (%31,2) meme koruyucu cerrahi girişim uygulanmıştır. Mastektomi yapılan vakalardan 72'si multisentrik ve multifokal tümör, 12'si ise DCIS idi. Kalan 167 vakadan 38'i (%15,2) T2, 129'u (%51,4) T1 tümördü. Bu 167 vakaya hasta isteğiyle MRM uygulanmıştır. Mastektomi yapılanların 2'sinde lokal nüks (%0,8), 9 'unda uzak metastaz olduğu (%3,6), 6'sının (%2,4) kaybedildiği saptanmıştır. Meme koruyucu cerrahi uygulanan vakaların 7'sinde lokal nüks (%6,2), 2'sinde uzak metastaz (%1,8) gelişmiş olup, 1 (%0,9) vaka kaybedilmiştir.

Palpabl olup olmama, tümör çapı, lenfovasküler invazyon ve nükleer derece dışındaki parametreler ile aksiller tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. PE tümörlerde aksiller diseksiyon yapılan 67 hastadan 10'unda (%14,9) aksiller metastaz saptanırken, P tümörlerde 283 hastadan 95'inde (%33,6) aksiller metastaz saptanmıştır (p:0,00275), bunların da 13'ünde (%4,6) 10'dan fazla lenf nodu pozitif olduğu tespit edilmiştir. PE tümörlerde ise 10'dan fazla pozitif lenf nodu saptanmamıştır. Aksiller metastaz oranı lenfovasküler invazyon gösteren hastalarda 36/45 (%80) iken, göstermeyen hastalarda 69/305 (%22,6)'dır (p<0,00001). Tümör çapı 1,5 cm'den küçük hastalarda %5,5 (7/128) olan aksiller tutulum oranı, 1,5 cm'den büyük tümörlerde %4,2 (98/222) olarak belirlenmiştir (p<0,00001). Nükleer derecesi 3 olan vakalarda aksiller tutulum oranı 65/1111 (%58,6) olurken, NG 1 ve 2 olanlarda 40/259 (%16,7) olarak ortaya çıkmıştır. (p<0,00001) (Tablo 7).

Tablo 7. Primer tümör özelliklerinin aksiller metastaza etkileri.

Lenf Nodu Metastazı								
	n	Aksilla (+)	%	0	1-3	4-9	10+	p
PE	67	10	14,9	57	7	3	0	0,00275
P	283	95	33,6	188	48	34	13	
1,5 cm<	128	7	5,5	121	3	4	0	<0,00001
1,5 cm=>	222	98	44,2	124	52	33	13	
LVI (+)	45	36	80	9	15	14	7	<0,00001
LVI (-)	305	69	22,6	236	40	23	6	
NG (1)	22	1	4,5	21	1	0	0	<0,00001
NG (2)	217	39	17,9	178	19	15	5	
NG (3)	111	65	58,6	46	35	22	8	
50 yaş<	157	48	30,6	109	28	13	7	0,8328
50 yaş<	193	57	29,6	136	27	24	6	
IDC	256	78	30,5	178	44	26	8	0,32
ILC	16	3	18,8	13	0	2	1	
IDC+ ILC	39	17	43,6	22	6	8	3	
Multisentrik (+)	78	33	42,3	45	18	10	5	0,00713
Multisentrik (-)	272	72	26,5	200	37	27	8	
HG (1)	25	4	16	21	4	0	0	0,085
HG (2)	176	49	27,9	127	22	22	5	
HG (3)	149	52	34,9	97	29	15	8	
ER (+)	248	71	28,6	177	38	24	9	0,382
ER (-)	102	34	33,3	68	17	13	4	
PR (+)	154	44	28,6	110	24	16	4	0,605
PR (-)	196	61	31,1	135	31	21	9	

Tablo 8. Palpabl olup olmama, tümör çapı, LVI ve NG'in aksiller metastaza etkisi.

	N	Aksilla (+)	%	p value
PE,1.5 cm<,LVI(-),NG<3	36	1	2,8	
PE,1.5 cm<,LVI(-)	44	2	4,6	0,689
PE,1.5 cm<,NG<3	38	2	5,3	0,602
PE,LVI(-),NG<3	52	3	5,8	0,525
1.5 cm<,LVI(-),NG<3	105	5	4,8	0,624

Aksiller metastaz oranları 4 olumlu parametrenin (PE, <1,5 cm, LVI (-) ve NG 1-2) var olduğu hastalar için %2,8 iken, herhangi üçünün var olduğu grupta %4,6-5,8 arasında değişmektedir (Tablo 8).

Tablo 9. Tümör boyutu ile aksiller tutulumun ilişkisi (9).

T Boyutu	n	Aksilla (+)	%	p
Tis	391	3	0,8	0,005
T1a	110	5	5	0,002
T1b	291	47	16	0,0001
T1c	689	195	28	<0,00001
T2	585	276	47	<0,00001
T3	157	106	68	0,006
T4	59	51	86	
Toplam	2282	683	30	

Tablo 10. Çeşitli yayınlarda PE kanserlerde invaziv ve in situ kanser.

Kaynak no:	Yazar	İnvaziv Ca %	İn situ Ca %
17	Lantsberg L	69	31
13	Markopoulos C	35,3	64,7
18	Wilhelm MC	33	67
19	Nirchio V	44	28
20	Miras T	36	21,8
14	Petrovich JA	61,5	38,5
21	Hena MA	76,4	23,6
22	Schwartz GF	61,5	30,6
9	Silverstein MJ	82,7	17,2

Tartışma

Günümüzde meme kanserinin tanı ve tedavisinde birden fazla uzmanlık alanı uğraş vermektedir. Hastaların ilk başvurduğu hekim bir genel cerrah olmaktadır. Dikkatli, zaman ayırarak yapılan titiz bir fizik muayene, risk faktörlerini belirlemeye yönelik ayrıntılı bir anamnez kanserin boyutu ve yayılımı hakkında oldukça sağlıklı bir bilgi verirken, tedavi planlamasında da yol gösterici olur. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri olan ve çoğu kez birlikte uygulanan mamografi ve ultrasonografi “olmazsa olmaz” yol gösterici olur. Özellikle meme koruyucu cerrahi girişime karar vermede yeterli kalitede mamografi ve ultrasonografi gerekir. Genç hastalarda yoğun meme dokusu karşısında MRI gündeme gelir.

Hernekadar fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri birbirinden ayrılmaz görünse de, kimi hastalarda bazen birinin, kimi hastalarda ise diğerinin ön plana çıkması doğaldır. Ele gelen büyüklükte bir kitle oluşturmuş meme kanserini çoğu kez hastaların kendisi farkeder, hekime doğrulamak, değerlendirmek, ne yapılacağına karar vermek, yapmak veya yönlendirmek düşer. Bu genel kuralın istisnalarını iri memelerde, derinde yerleşen kanser kitleleri oluşturur. Meme kanserinin kadın için ne derece yıkıcı bir olay olduğunu, meme Kanseri ile uğraşanlar yakından tanır. Ancak, meme kanserinin günümüzde sevinilecek bir yönü vardır. O da, memenin giderek tabu olmaktan çıkmasıdır; en azından bu durum diğer jinekolojik organlara göre daha belirgin görünmektedir. Kadında en sık görülen kanser olması önce hekimlerin, sonra yazılı ve görsel basın ve süratle kadının kendisinin

dikkatini çekmiştir. Menopoza giren ve hekime başvuran hemen her kadına hormon replasman tedavisi öneriliyor olması, beraberinde mamografi istenmesi, mamografinin her yıl tekrarlanması bu bilinçlenmeye büyük katkıda bulunmuştur. Bu yönelişin bilinçlenmeye katkısının önüne geçen en çarpıcı olgu ise “erken tanı” olmuştur. Sonuç, erken tanı, yani kanserin pratik olarak, ele gelmediği dönemde yakalanması, yani ancak görüntüleme ile ortaya çıkarılması olmuştur. “Ele gelmeyen, palpe edilemeyen (PE)” meme kanseri olgusu, her yönü ile hekimliğin başarısının göstergesidir.

Söz konusu erken tanının in situ kanser anlamını taşıması ise tam bir “zafer”dir. Nitekim günümüzde in situ kanserlerin tüm meme kanserleri içindeki oranının yaklaşık yirmi yıl öncesine göre en az yirmi kat artmış olması bunun bir kanıtıdır. Palpe edilmeyen kanserlerin oranının %40'lara yükselmiş olması bir gerçektir.

Meme kanserinde prognozu, yani doğal gidişi gösteren en önemli parametreler, aynı zamanda tedaviyi belirleyen ve tedaviden alınacak sonuç hakkında doğru tahmin yapmayı sağlayan yani prediktif olma özelliği de taşır, kanser kitlesinin boyutu ve aksiller lenf ganglionu tutulumu. Gerçekte bu ikisi arasında çok yakın bir ilişki vardır (9). Aksilla tutulumu T1a tümörlerde %5 dolaylarında iken, 1 cm'nin üzerindeki (T1c) %30'lara yaklaşmaktadır, 2 cm üstündekilerin ise hemen yarısında görülmektedir. Özellikle 2 cm'nin altı ve üstü kanserlerde ileri derecede anlamlı bir farklılık vardır. (Tablo 9.) Bu bulgular, aksiller tutulum riski düşük hastalarda aksiller diseksiyondan kaçınılabileceği ve yerine, son yılların ciddi araştırma konusu olan sentinel lenf ganglionu biyopsisinin geçebileceğini düşündürmektedir (10).

Gene bu noktadan hareketle, primer kanser kitlelerinin çapı yanında, palpabl olup olmama özelliğinin de aksiller metastaz riski açısından değerlendirilmesine çalışılmıştır. Bu amaçla da, palpe edilebilen (P) ve edilemeyen (PE) kanserlerin boyutuna ek olarak bazı niteliklerinin araştırılması söz konusu olmuştur (11).

Bu serideki PE kanserlerin yaklaşık 1/3'ünün menopozdaki hastalarda görüldüğü ortaya çıkmıştır. Aynı şekilde, menopozdaki hastaların gene yaklaşık 1/3'ünde saptanan kanserlerin PE boyutta olduğu anlaşılmaktadır. Meme kanserinin sık görüldüğü bir yaş grubu olan menopozdaki hastalarda elde edilen bu sevindirici erken tanı oranının başlıca nedeninin hormon replasman tedavisi nedeniyle çekilen tarama mamografileri olduğunu düşünüyoruz. Nitekim araştırmanın yapıldığı genel cerrahi servisinin yürüttüğü Meme Hastalıkları Polikliniği ile Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği Menopoz polikliniği arasındaki uyumlu ortak çalışmanın yukarıdaki sonucu doğurduğu çok açıktır. Bazı çalışmalarda 55 yaş altındaki kadınlarda PE kanserlerin sık görülmesi de hemen bu yaşlara rastlayan hormon replasman tedavisinin tarama protokollerine bağlanabilir (12).

PE kanserlerin, hemen tüm yayınlarda asemptomatik hastalarda, istek üzerine çekilen veya tarama mamografileri ile ortaya çıkarılabileceği belirtilmektedir (2). Serimizde görüldüğü gibi BİRADS 4 kategoride PE kanserlerin P kanserlere göre yaklaşık 1/53 oranında daha sık yer aldığı gözlenmektedir (%47,4 / %35,5). Gene PE hastaların yaklaşık yarısının BİRADS 4 'te yer almış olması, şüpheli malign olarak nitelendirilen radyolojik görüntülerin histopatolojik olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ancak, sadece mamografi ile yetinilmemesi, buna USG eklenmesi ile spesifite ve sensitivitenin arttığını gösteren çalışmalar vardır (6).

PE kanserlerde, histopatolojik tanıya gidilebilmesi ve gerekli hücre / doku örneğinin elde edilebilmesi için radyoloji merkezinin katkısı vazgeçilmez görünmektedir. İİAB ile %85 dolaylarında doğru tanı oranı elde edilebilmiş iken, tru-cut biyopsi ile daha yüksek oranda

tanı elde edilmiş olup, hastaların çoğunda tip tayini de yapılabilmektedir. Bu oranlar kaynaklarla uyumludur (13). Sonuçta, tru-cut biyopsi daha yüksek sonuç verme oranına sahip görünmektedir. PE hastalarda ise daha çok stereotaktik işaretleme, bu seride olduğu gibi, tercih edilmektedir. Bu yöntemin bir defada kesin sonuç alma gibi olumlu yönü yanında, genel anestezi gerektirmesi, mikrokalsifikasyon nedeniyle yapılan işaretlemeye parafin blok sonuçlarının beklenmesi ve invaziv kanser karşısında ikinci bir girişime gerek duyulması gibi sakıncaları vardır (14). İİAB ve tru-cut biyopsinin PE kanserlerde düşük sensitiviteye sahip olması ve in situ — invaziv ayrımı yapamaması nedeniyle işaretleme ile eksizyonel biyopsi günümüzde PE kanserlerde en uygun tanı yöntemi olarak kabul görmektedir (15).

Kanser kitlesi boyutları ve palpabl olup olmama ilişkisi araştırıldığında ise, tablo-4 görüldüğü gibi PE kanserlerin yarısından fazlası T1a ve T1b kategoridedir. Buna T1c eklendiği takdirde bu oran %90'lara yaklaşmaktadır. Sadece 1 cm'nin altındaki hastaların oranı %60 civarındadır. Perdue ve arkadaşlarının sonuçları da bu bulguları desteklemekte olup PE kanserlerin çoğunun T1 olduğu yönündedir (16). Bu seride 1 cm'nin alt ve üstü P ve PE kanserlerin sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. 1 cm'nin altında PE kanserlerin oranı, gene 1 cm altındaki P kanserlerin yaklaşık 3 katıdır. P kanserlerin yaklaşık 4/5'i 1 cm'nin üstündedir. Bazı PE kanserlerin T2 olması (%12,8) ancak derinde lokalize olmaları ile, keza P kanserlerin beşte birinin 1 cm'nin altında olması ise yüzeysel yerleşimli olmaları ile açıklanabilir.

Tablo 3.'de izlenen histolojik tiplere göre dağılım ise, yayınlara uyumlu olarak PE kanserlerde in situ kanser oranının, gene beklendiği gibi, P kanserlere göre anlamlı derecede yüksek olması sonucunu vermiştir. Bu bulgu kanserin teorik olarak henüz yaşamı tehdit etmediği, yani metastaz yeteneği kazanmadığı bir aşamada yakalanmış olmasının kanıtı olup, tarama mamografileri'nin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. PE kanserlerde in situ kanser oranının yüksek olduğunu gösteren yayınlar olduğu gibi aksini savunan çalışmalarda vardır (Tablo 10).

Tümör boyutu ve aksiller metastaz oranı arasındaki ilişki yukarıda verilen Silverstein ve arkadaşlarına ait çalışmada açık olarak görülmektedir. (Tablo 9)

Özellikle T1a, T1b, T1c yani 2 cm'nin altındaki kanserlerde daha düşük oranlarda aksiller tutulum ile karşılaşmıştır. Bu farklılığı çıkarılan ganglion sayısı ve ganglionlara yapılan kesit sayısında aramak uygun olabilir. Ancak her iki seriden çıkarılacak ortak sonuç, aksiller tutulum oranının tümör boyutuna paralel artış gösterdiğidir. Silverstein ve Donegan'ın çalışmaları benzer sonuçlar vermiştir (9,23); ancak Mckinney ve arkadaşları 1 cm altı ve üstü kanserlerde aksiller tutulum arasında fark bulamamıştır (7).

Perdue hastaları P ve PE olarak ayırmış ve aksiller tutulum oranlarını sırayla %37,7 ve %9,8 bulmuştur ($p < 0,05$) (16). Yine bazı çalışmalarda PE kanserlerin %85'inin N0 olduğu saptanmıştır (24). Serimizde Tablo-6'nın 4'ün alt grubu olarak P ve PE kanserlerin aksiller tutulum oranları Tablo-5 ve grafik 5'te ele alınmıştır. Ortak noktaları aksiller tutulum ve tümör boyutunun paralellik göstermesidir. Ancak P kanserlerde bu artışın daha belirgin olduğu dikkati çekmektedir. P ve PE kanserlerin Tablo 6. ve 7.'de gözlenen aksiller tutulum oranlarının farklılıklarına ek olarak, bu tutulumu etkili olabilecek, tümörün biyolojik davranışının göstergeleri olan lenfovasküler invazyon, multisentrik olma, HG ve NG, ER ve PR içeriği ile ilgili verilerin toplandığı tablo 7.'in incelenmesinde, bu sayılan parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu bulgular Pagana ve arkadaşlarının bulgularına uymaktadır (25). Ancak, örneğin lenfovasküler

invazyon P kanserlerde daha yüksek oranda (%5 / %15) olması dikkat çekmiştir. Nitekim bu parametreler ile ilgili p değeri diğerlerine göre daha anlamlıdır. Literatürde de PE kanserlerde aksiller metastazın daha düşük olmasını, daha düşük lenfovasküler invazyona bağlayan çalışmalar vardır (9).

Uygulanmış olan cerrahi yöntemler ile ilgili olarak PE kanserlerde mastektominin 2/3 oranda yer almaktadır. Bazı yayınlar da benzer sonuçlar vermektedir (18,14). İlk bakışta çelişkili görünen bu durumun multisentrik kanser, yaygın DCİS ve hasta tercihi olarak açıklanması mümkündür. Uzak metastaz açısından incelendiğinde ise PE lehine anlamlı olmasa da bir farklılık olması, aradaki aksiller tutulum farkı ile açıklanabilir. Lokal nüksün mastektomide anlamlı derecede daha düşük olması yayınlarla uyumludur (30).

Tablo 7'de tüm parametreler birarada ele alınmıştır. Burada görüldüğü gibi palpabl olup olmama, tümör çapı (1,5 cm'den büyük veya küçük), lenfovasküler invazyon ve NG aksiller metastazda etkili bulunmuştur. Yukarıda sayılan dört parametre için istatistiksel olarak anlamlı olan bu farklılıklar diğer parametrelerde görülmemektedir. Bu Silverstein'in çalışması ile uyum göstermektedir (9). Literatürde bu parametrelere ek olarak, bizim serimizde ele alınmayan, mitotik derece, S faz oranı, intraduktal komponent varlığı da araştırılmış ve aksiller tutulum ile ilişkileri saptanmıştır (11).

PE, 1.5 cm'nin altında, lenfovasküler invazyon yokluğu ve düşük nükleer derece'nin bir arada bulunduğu vakalar incelendiğinde dört parametrenin mevcut olduğu hastalarda aksiller metastaz oranı %3'ten az, herhangi üçünün mevcut olduğu vakalarda aksiller metastaz oranı %6'nın altında olduğu saptanmıştır (Tablo 8). Silverstein'in çalışması ile hemen hemen aynı sonuca sahip serimiz bulguları primer tümörün bu özelliklerinin saptanması ile aksiller tutulumun oldukça doğru bir şekilde tahmin edilebileceği kanısını uyandırmaktadır ve bu dört parametreden en az üçünün bulunduğu hastaların aksiller metastaz açısından düşük riskli hastalar olduğu kabul edilebilir ve bu gruptaki hastalarda aksiller diseksiyon yapılmayabilir izlenimi alınmaktadır (9). Chadha (31) ve Jackson'un (8) çalışmaları aynı yönde bulgular taşımaktadır. Ancak, kaynaklara göre aksiller diseksiyonsuz tedavi edilen hastalar henüz yeterli takip sürelerine sahip olmadıklarından sentinel ganglion biyopsisi ön plana çıkmaktadır. Küçük boyutta kanserli vakalarda lenf ganglionu tutulumu riskinin oldukça az olduğu ve aksillaya RT uygulamanın diseksiyona alternatif olduğunun ileri sürüldüğü çalışmalar son zamanlarda artmaktadır (26). Bazı çalışmalarda 1 cm"nin altındaki PE kanserlerde aksiller diseksiyonsuz ve RT'siz konservatif tedavi sonrası 10 yıl sonra aksiller tutulumun %13, bunların da %71'inde 1-2 lenf ganglionu (+) olduğu saptanmış olup, seçilmiş vakalarda aksiller diseksiyonsuz ve RT'siz konservatif tedavi yapılabileceği ileri sürülmektedir (27). Genel olarak bakıldığında ise, PE ve P kanserler arasında lokal nüks ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Örneğin bir çalışmada (18) hastalısız sağkalım %92, sağkalım ise %94 olarak bulunmuştur. 44 aylık bir süreyi kapsayan veriler, serimizle uyumludur, uzun süreli izlemelerde ise PE kanserlerin P kanserlere göre %94'e karşılık %65 gibi çok daha iyi sağkalıma sahip oldukları belirlenmiştir (28,29,4,5). Ancak, arada fark olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (7). Serimizin sonuçları ise anlamlı fark göstermemiştir, ancak izleme süresi yetersiz olan hastalarımız vardır.

Sonuç

PE kanserler küçük tümör boyutu ve düşük lenfovasküler invazyon nedeniyle daha az aksiller tutulum oranına sahiptirler ve in situ kanser oranı P kanserlerden daha yüksektir. Bu bulguların eşliğinde palpabl olup olmama önemli bir prognostik faktör olarak dikkati çekmekte olup PE kanserlerin daha iyi prognoza sahip olmaları beklenir. Gereksiz aksiller diseksiyonu engellemek amacıyla palpe edilememesi, 1,5 cm'nin altında tümör çapı, negatif lenfovasküler invazyon ve düşük nükleer derece aksiller tutulum açısından düşük riskli hastaları belirlemede kriter olabilir. aksiller diseksiyon yapılmaması veya sentinel ganglion biyopsisi bu hastalarda gündeme gelebilir.

Teşekkür

Uzmanlık eğitimim sırasında yakın destek ve ilgilerini gördüğüm çalışma arkadaşlarıma, Anabilim Dalımızın başasistan ve öğretim üyelerine ve aileme teşekkür ederim. Özellikle rahmetli Prof.dr. Yavuz Bozfakioğlu ve Eşim Diler Aktürk'e bana desteklerinden dolayı Teşekkürü bir borç bilirim.

Etik Kurul Onayı: Evet

Bilgilendirilmiş Onay: NA

Hakem değerlendirmesi: Dışarıdan hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Açıklama: Yazar, bu çalışmanın maddi destek almadığını beyan etmiştir.

Kaynaklar

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001 Jan-Feb;51(1):15-36.
- Özmen V. Küçük invaziv (ele gelmeyen) meme kanseri. Genel Cerrahi, Ed. Kalaycı G., syf 580-585, Nobel Tıp Kitabevi, 2001 İstanbul.
- Costanza ME. The extent of breast cancer screening in older women. Cancer. 1994 Oct 1;74(7 Suppl):2046-50.
- Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. J Clin Oncol. 1993 Nov;11(11):2090-100.
- Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Prognosis in T2N0M0 stage 1 breast carcinoma: a 20-year follow-up study. J Clin Oncol. 1991 Sep;9(9):1650-61.
- Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, van de Vijver MJ, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. Radiology. 1999 Nov;213(2):413-22.
- McKinney CD, Frierson HF Jr, Fechner RE, Wilhelm MC, Edge SB. Pathologic findings in nonpalpable invasive breast cancer. Am J Surg Pathol. 1992 Jan;16(1):33-6.
- Jackson JS, Olivotto IA, Wai M D E, Grau C, Mates D, Ragaz J. A decision analysis of the effect of avoiding axillary lymph node dissection in low risk women with invasive breast carcinoma. Cancer. 2000 Apr 15;88(8):1852-62.
- Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. World J Surg 2001 Jun;26(6):767-72.
- Krag DN, Weaver DL, et al. The sentinel node in breast cancer; a multicenter validation study. N. Engl. J. Med. 339-941, 1998.
- Skinner KA, Silberman H, Sposto R, Silverstein MJ. Palpable breast cancers are inherently different from nonpalpable breast cancers. Ann Surg Oncol. 2001 Oct;8(9):705-10.
- Takei H, Iino Y, Horiguchi J, Maemura M, Koibuchi Y, Horii Y, Nagaoka H, Matsumoto H, Ishikita T, Yokoe T, Morishita Y. Age-dependent characteristics of screen-detected patients with breast cancer. Anticancer Res. 1998 Jul-Aug;18(4B):2833-6.
- Markopoulos C, Kakisis J, Kouskos S, Kontzoglou K, Koufopoulos K, Gogas J. Management of nonpalpable, mammographically detectable breast lesions. World J Surg. 1999 May;23(5):434-8.

14. Petrovich JA, Ross DS, Sullivan JW, Lake TP. Mammographic wire localization in diagnosis and treatment of occult carcinoma of breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1989 Mar;168(3):239-43.
15. Cattelani L, Rossi G, Picallo P, Bobbio P. The surgical treatment of nonpalpable breast carcinomas. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1998;69(1-2):7-11.
16. Perdue P, Page D, Nellestein M, Salem C, Galbo C, Ghosh B. Early detection of breast carcinoma: a Comparison of palpable and nonpalpable lesions. *Surgery* 1992 Jun;111(6):656-9.
17. Lantsberg L, Kirshtein B, Koretz M, Strano S. Role of wire-guided breast biopsy for diagnosis of malignant nonpalpable mammographic lesions. *World J Surg.* 1999 Dec;23(12):1279-81.
18. Wilhelm MC, Edge SB, Cole DD, deParedes E, Frierson HF Jr. Nonpalpable invasive breast cancer. *Ann Surg.* 1991 Jun;213(6):600-3.
19. Nirchio V, Carosi I, Bisceglia M, Bellantuono R, Fiorentino F, Giuliani F, Cafaro A, Murgo R, Tardio B. Radio-surgical-histological procedure in the diagnosis and management of non-palpable breast lesions, suspected from mammography. *Pathologica.* 1998 Oct;90(5):437-50.
20. Miras T, Seffert P, Mehdi A. Infraclinical breast lesions; apropos of a retrospective study of 261 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2000 Sep;29(5):469-77.
21. Hena MA, Warhiet AC, Crowther JC. Occult breast cancer in two community hospitals in New York State. *N Y State J Med.* 1989 Nov;89(11):612-3.
22. Schwartz GF, Feig SA, Patchefsky AS. Significance and staging of nonpalpable carcinomas of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1988 Jan;166(1):6-10.
23. Donegan W.L., Staging and primary treatment. *Cancer of the breast*, Ed. Donegan W.L., Chapter 17, W.B. Saunders Co. Philadelphia 1995.
24. Leinung S, Schneider JP, Wurl P, Gutz U, Schmidt F, Preusse C, Bomer P, Schonfelder M. The radiological and surgical management of nonpalpable breast lesions. *Radiology* 2000 Jun;40(6):568-73.
25. Pagana TJ, Lubbe WJ, Schwartz SM, Sprechini GD. A comparison of palpable and nonpalpable breast cancers. *Arch Surg.* 1989 Jan;124(1):26-8.
26. Chadha M, Axelrod D. Is axillary dissection always indicated in invasive breast cancer? *Oncology (Huntingt)* 1997 Oct;11(10):1463-8.
27. Cady B, Stone MD, Wayne J. New therapeutic possibilities in primary invasive breast cancer. *Ann Surg* 1993 Sep;218(3):338-47.
28. Tabar L, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, Dean PB, Smith RA. A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a, T1b and 10-14mm invasive breast cancers: a prospective study. *Lancet* 2000 Feb 5;355(9202):429-33.
29. Ciatto S, Cecchini S, Iossa A, Grazzini G, Bravetti P, Rosselli del Turco M, Cataliotti L, Cardona G, Bianchi S. Prognosis of nonpalpable infiltrating carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1990 Jan;170(1):61-4.
30. Veronesi U, Zucali R, Luini A. Local control and survival in early breast cancer; the Milan trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986 May;12(5):717-20.
31. Chadha M, Chabon AB, Friedmann P, Vikram B. Predictors of axillary lymph node metastasis in patients with T1 breast cancer. *Cancer* 1994 Jan 15;73(2):350-3



Medicine & Publishing

Published by The QMEL®.org

Medicine & Education & Library