

Mikroinvaziv Meme Karsinomu: Yirmi Yedi Vakalık Klinikopatolojik Değerlendirme

Microinvasive Breast Carcinoma: A Clinicopathological Evaluation of Twenty-Seven Cases

Betül Bolat Küçükzeybek^{1*}, Emel Tekin¹, Seyran Yiğit¹, Murat Kemal Atahan², Ayşegül Akder Sarı¹, Demet Etit¹, Gülden Ballı², Ahmet Alacacıoğlu³, Yüksel Küçükzeybek³

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Mikroinvaziv meme karsinomu (MİMİK) Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1mm'ye eşit veya daha küçük boyutta meme stromasını infiltrate eden bir veya birden fazla mikroskopik odak ile karakterize lezyon olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada MİMİK tanılı hastalarda klinik ve patolojik parametrelerin, rekürrens, uzak metastaz gelişimi ve prognoz üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2006-Aralık 2014 tarihleri arasında meme kanseri tanısı konulan hastalar retrospektif olarak incelendi. MİMİK tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Histopatolojik olarak invaziv meme karsinomunun tipi, nükleer derecesi, mikroinvaziv odak sayısı, lenf nodu metastazı varlığı, hormone reseptör durumu, insitu komponentin çapı, derecesi ve hormon reseptör durumu değerlendirildi. Ayrıca lokal rekürrens, uzak metastaz ve sağkalımlar ve histopatolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: MİMİK tanılı 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Bütün hastalar kadın cinsiyetteydi. Medyan tanı yaşı 56(25-78), medyan takip süresi 51(15-130)aydı. MİMİK tanılı 27hastanın 25'inde klinik takip bilgilerine ulaşılabildi. Hastaların hiçbirisine neoadjuvan kemoterapi uygulanmadı. Hastaların 1/3'üne telle işaretleme ile eksizyon, 1/3'üne meme koruyucu cerrahi, 1/3'üne modifiye radikal mastektomi uygulandığı saptandı. Olguların 13'ünde (%48,1) tek invaziv odak, 14'ünde (%51,9) birden çok invaziv odak mevcuttu. Duktal Karsinoma İn Sitaların medyan çapı 2,5(0,5-10)cm olarak hesaplandı. Yirmi hastanın hormon reseptör (östrojen ve progesteron) bilgilerine ulaşılabildi. Hormon reseptörleri 13 (%48,1) hastada pozitif, 7(%25,9) negatifti. Medyan 51 aylık izlemde 2(%8) hastada rekürrens meydana geldi,2(%8) hasta kaybedildi. Beş yıllık hastaliksız sağkalım%86,7, 5yıllık genel sağkalım %91,4 saptandı.

Sonuç: MİMİK tanılı olguların çoğunluğuna komedonekroz bulunan yüksek nükleer dereceli duktal karsinoma in situ eşlik etmekteydi. Mikroinvaziv odak sayısı, duktal karsinoma in situ çapı, nükleer derece ve hormon reseptör ekspresyonunun rekürrens ve sağkalımlar ile ilişkisi saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, mikroinvaziv, prognoz

ABSTRACT

Objective: The World Health Organisation defines microinvasive breast carcinoma (MIBC) as a lesion characterized by a single or multiple microscopic foci infiltrating the breast stroma, equal to 1 mm in size or smaller. The present study aims to investigate the impact of clinical and pathological parameters on the recurrence, metastasis, and prognosis in patients with the MIBC.

Materials and Methods: A group of patients diagnosed with breast cancer from January 2006 to December 2014 were examined retrospectively. Patients diagnosed with the MIBC were included in the study. A histopathological examination included the type of the invasive breast carcinoma, nuclear grade, number of microinvasive foci, presence of a lymph node metastasis, and hormone receptor status, diameter and grade and hormone receptor status of insitu component. In addition, local recurrence, distant metastasis, and survival characteristics and their relationship to the histopathological parameters were evaluated

Results: Twenty-seven patients with the MIBC were included in the study. All the patients were female. Median age was 56 (25-78). Median follow-up duration was 51(15-130) months. Among 27 cases of MIBC, clinical follow-up information was available in 25 cases. Neoadjuvant chemotherapy was not administered to any of the patients. It was determined that 1/3 of the patients had wire guided wide local excision, 1/3 of breast conserving surgery, 1/3 of modified radical mastectomy. There were only one invasive focus in 13 (48.1%) and multiple invasive focus in 14 (51.9%) patients. The median diameter of Ductal Carcinoma In Situ was 2.5 cm (0.5-10cm). Hormone receptor (estrogen and progesterone) information was available in 20 patients. Hormone receptors were positive in 13 (48.1%) patients and negative in 7 (25.9%) patients. Two (8%) patients developed recurrence and 2 (8%) patients died during the follow-up period. Five year disease free survival was 86.7% and 5 years overall survival was 91.4%. The number of microinvasive foci and ductal carcinoma in situ diameter and nuclear grade and hormone receptore expression were not related to recurrence and survival.

Conclusion: In the majority of MIBC cases accompanied by a high nuclear grade Ductal Carcinoma In situ with comedo necrosis. The number of microinvasive foci and ductal carcinoma in situ diameter and nuclear grade and hormone receptore expression were not related to recurrence and survival.

Key Words: Breast cancer, microinvasive, prognosis

*Sorumlu Yazar: Dr Betül Bolat Küçükzeybek, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir, Türkiye 35360

E-mail: bbkzeybek@yahoo.com, Tel: 0 (232) 243 43 43

Geliş Tarihi: 23.12.2018, Kabul Tarihi: 24.05.2018

Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Ölümüne neden olan kanserler arasında ikinci sıklıkta yer almaktadır (1). Mikroinvaziv meme karsinomu (MİMİK) Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1 mm'ye eşit veya daha küçük boyutta meme stromasını infiltre eden bir veya birden fazla mikroskopik odak ile karakterize lezyon olarak tanımlanmıştır. MİMİK nadir görülmekte ve bütün meme kanserlerinin %1'den azını oluşturmaktadır (2-4). Tarama mamografilerinin kullanımında artış ile birlikte duktal karsinoma in situ (DKİS) ve MİMİK'nu içeren erken evre meme kanserleri daha yüksek oranlarda saptanmaktadır (5,6). MİMİK tanısı ezilme ve koter artefaktları, çevre dokuda fibrozis ve kronik inflamasyonun varlığı gibi nedenlerden dolayı güç konulabilmektedir. Yine DKİS'nun lobüllere yayılımı ve bu lobüllerin proliferatif veya kompleks sklerozan bir lezyonun parçası olduğu durumlarda overdiagnosis veya underdiagnosis gibi yanlış tanılara neden olabilmektedir (5-7). Tüm bu nedenlerden dolayı miyoepitelyal hücrelerin varlığını saptamak için histokimyasal ve immunohistokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Aşık invaziv alan içermeyen DKİS olgularında lezyonun tümünün örneklenmesi, blokların yeni derin kesitlerle incelenmesi ve invazyon şüphesi olan bloklarda en az iki adet miyoepitelyal belirteç kullanıp invazyon varlığını araştırarak doğru tanıya gidilmesi amaçlanmaktadır (2,8,9). Bu çalışmada MİMİK tanılı hastalarda klinik ve patolojik parametrelerin, rekürrens, uzak metastaz gelişimi ve prognoz üzerindeki etkilerinin retrospektif olarak araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2006-Aralık 2014 tarihleri arasında meme kanseri tanısı konulan hastalar retrospektif olarak incelenerek, MİMİK tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Üniversite ile afileye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tek merkez olarak yapılan çalışmaya dahil edilen hastaların takipleri 2018 yılına kadar yapıldı. Histopatolojik olarak invaziv meme karsinomunun tipi, nükleer derecesi, mikroinvaziv odak sayısı, lenf nodu metastazı varlığı, immunohistokimyasal olarak hormon reseptör ekspresyonu, in situ komponentin çapı, in situ komponentin histopatolojik özellikleri ve hormon reseptör ekspresyonu değerlendirildi. Ayrıca hastaların lokal rekürrens, uzak metastaz gelişimi ve sağkalımları değerlendirilerek histopatolojik parametrelerle ilişkisi araştırıldı.

Tanı sırasında formalinde fikse edilmiş parafine gömülü doku bloklarında streptavidin biotin

peroksidaz kompleks metodu ile östrojen reseptörü (ÖR), progesterone reseptörü (PR), HER2 ve miyoepitelyal belirteçler (düz kas aktin, CD10 ve P63) değerlendirildi. Tümör alanlarını içeren doku blokları immunohistokimyasal boya için seçildi. ÖR veya PR için pozitiflik tümör hücrelerinin %1 veya daha fazlasında nükleer boyanma varlığı olarak tanımlandı (10). Immunohistokimyasal olarak HER2 ekspresyonu değerlendirilmesi College of American Pathologist protokolü esas alınarak değerlendirildi (10). Hastalısız sağkalım (HSK) tanı tarihinden rekürrens/metastaz gelişimine kadar geçen süre, rekürrens/metastaz gelişimi saptanmayan hastalarda son izlem tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım (GSK), tanı tarihinden itibaren herhangi bir nedenle ölümüne kadar geçen süre olarak tanımlandı.

İstatistiksel analizler SPSS paket program V20 kullanılarak yapıldı. Sağkalımlar için Kaplan Meier analizi yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis, Ki-kare, log rank testleri kullanıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

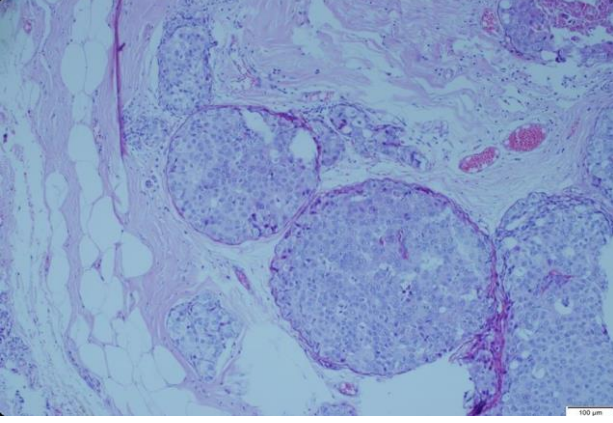
Bulgular

MİMİK tanılı 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinikopatolojik karakteristikleri tablo 1'de özetlenmektedir. Hastaların tamamı kadın cinsiyetteydi. Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan tanı yaşı 56,5 (25-78) olarak hesaplandı. Hastaların %66'sı postmenapozal dönemde tanı almıştı. Uygulanan cerrahi prosedürler incelendiğinde hastaların 1/3'üne telle işaretleme ile eksizyon, 1/3'üne meme koruyucu cerrahi, 1/3'üne modifiye radikal mastektomi uygulandığı saptandı. Mikroinvaziv odak hastaların 26'sında (%96,3) invaziv duktal karsinom, sadece 1 (%3,7) hastada invaziv lobüler karsinom morfolojisindeydi (resim 1,2,3). Olguların 13'ünde (%48,1) tek invaziv odak, 14'ünde (%51,9) birden çok invaziv odak mevcuttu. İnvaziv odağın nükleer derecesi 1 (%3,7) hastada derece 1, 23 (%85,2) hastada derece 2, 3 (%11,1) hastada derece 3 olarak saptandı. Lenfovasküler invazyon çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirisinde saptanmadı. Yirmi (%74,1) hastada eşlik eden DKİS komponentinde komedo nekroz mevcuttu. DKİS komponenti 17 (%63) hastada yüksek, 7(%25,9) hastada orta, 3 (%11,1) hastada düşük nükleer dereceliydi. DKİS'ların medyan çapı 2,5 (0,5-10) cm olarak hesaplandı. Radyolojik görüntülemelerine ulaşılabilen 18 hastanın 11'inde (%66,7) mikrokalsifikasyon tespit edildi. Yirmialtı hastada DKİS odağında hormon reseptör bilgilerine ulaşılabildi. Hormon reseptörleri DKİS odağında 18 (%66,7) hastada pozitif, 8 (%29,6) hastada negatifti. İnvaziv odakta hormon reseptör

Tablo 1. Hastaların Klinikopatolojik Karakteristikleri

Yaş,medyan (min-maks)	56(25-78)
DKİS çapı,medyan (min-maks)	2,5(0,5-10) cm N(%)
Menapoz durumu	
Premenapoz	9(33,3)
Postmenapoz	18(66,7)
Mikrokalsifikasyon	
Var	11(40,7)
Yok	7(25,9)
Bilinmeyen	9(33,3)
Mikroinvaziv odak sayısı	
Tek	13(48,1)
Çok	14(51,9)
Mikroinvaziv karsinom tipi	
Duktal	26(96,3)
Lobüler	1(3,7)
Nükleer derece	
1	1(3,7)
2	23(85,2)
3	3(11,1)
Lenfovasküler invazyon	
Evet	0
Hayır	27(100)
Eşlik eden DKİS tipi	
Komedo	20(74,1)
Non-komedo	7(25,9)
Eşlik eden DKİS derecesi	
1	3(11,1)
2	7(25,9)
3	17(63)
DKİS Hormon Reseptör durumu	
Negatif	8(29,6)
Pozitif	18(66,7)
Değerlendirilemeyen	1(3,7)
Mikroinvaziv Odak Östrojen Reseptör Durumu	
Negatif	7(25,9)
Pozitif	13(48,2)
Değerlendirilemeyen	7(25,9)
Mikroinvaziv Odak Progesteron Reseptör Durumu	
Negatif	7(25,9)
Pozitif	13(48,2)
Değerlendirilemeyen	7(25,9)
Her2/neu ekspresyonu	
Negatif	10(37)
Değerlendirilemeyen	17(63)
Cerrahi prosedür	
Mastektomi	9(33,3)
Meme koruyucu cerrahi	18(66,6)
Aksiller lenf nodu örnekleme	15(55,5)
Sentinel lenf nodu örnekleme	7(25,9)
Bilinmeyen	5(18,6)

DKİS: Duktal Karsinoma İn Situ

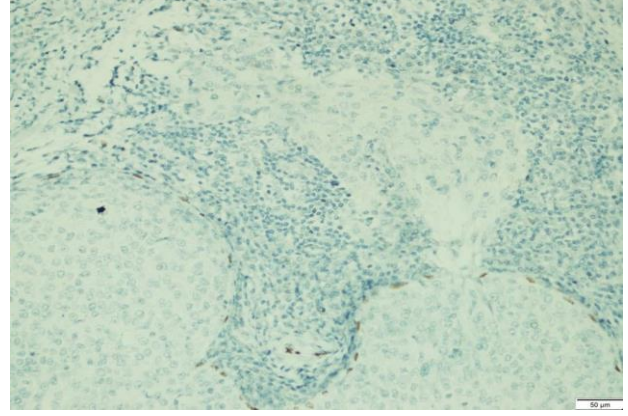


Resim 1. Mikroinvaziv odak (Hematoksilen-Eosin)

bilgilerine ulaşılabilen 20 hastada ise hormon reseptörü (ÖR ve PR) vakaların 13'ünde (%48,1) pozitif, 7'sinde (%25,9) negatif (Resim 4). Yapılan immunohistokimyasal incelemede yeterli invaziv odağın saptandığı 10 olguda HER2 ekspresyonu değerlendirildi. On hastanın tamamında HER2 ekspresyonu negatif olarak değerlendirildi. Doku küçülmesine bağlı invaziv odak izlenmediğinden 7 olguda hormon reseptörleri (ÖR,PR), 17 olguda HER2 ekspresyonu değerlendirilemedi. Olguların 7'sine sentinel lenf nodu (SLN) örnekleme, 15'ine ise aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanmış olup 5 olgunun lenf nodu bilgisine ulaşamadı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda lenf nodu metastazı saptanmadı. Medyan takip süresi 51 (15-130) ay saptandı. Yirmibeş hastanın takip bilgilerine ulaşılabilir. Takip süresinde 2 (%8) hastada rekürrens saptandı, 2 (%8) hasta vefat etti. Beş yıllık HSK %86,7 (resim 5), 5 yıllık GSK %91,4 (resim 6) saptandı. Mikroinvaziv odak sayısı, nükleer derece, hormon reseptör ekspresyonu ve DKİS çapı, komedonekroz varlığının rekürrens gelişimi ve sağkalımlar ile istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Bu çalışmada MİMK tanılı 27 hastanın klinikopatolojik karakteristikleri ve sağ kalımları değerlendirildi. MİMK'de mikroinvaziv odak sayısının önemi kesin olarak bilinmemektedir. Shatat ve ark. nın yaptığı çalışmada multifokal odak sayısının prognoz üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (7). Matsen ve ark. nın 2014 yılında yayınladıkları 414 hastanın değerlendirildiği çalışmada ise vakaların %43'ünde ikiden fazla odak olmasına karşın lenf nodu metastazları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (11). Kapoor ve ark. nın 45 MİMK tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada ise multifokal odak saptanan olguların, tek odağa göre lenf nodu tutulumuna daha eğilimli oldukları saptanmıştır (12). Sunduğumuz çalışmamızda ise olgularda lenf nodu



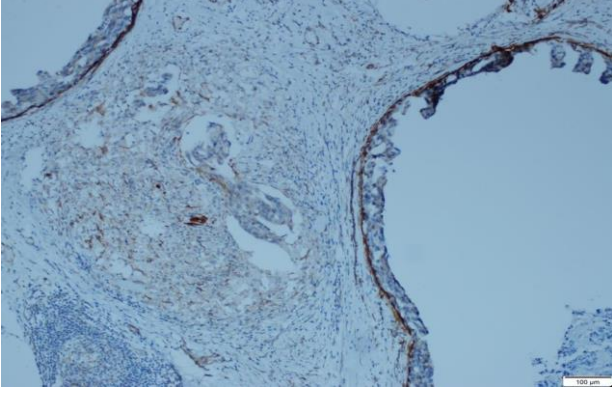
Resim 2. Mikroinvaziv odakta p63 ile negatif boyanma

metastazı saptanmadı. Hastalarımızın %48,1'inde tek invaziv odak, %51,9'unda birden çok invaziv odak saptandı. Tek veya multifokal invazyon odağı varlığının prognoza etkisinde farklılık saptanmadı.

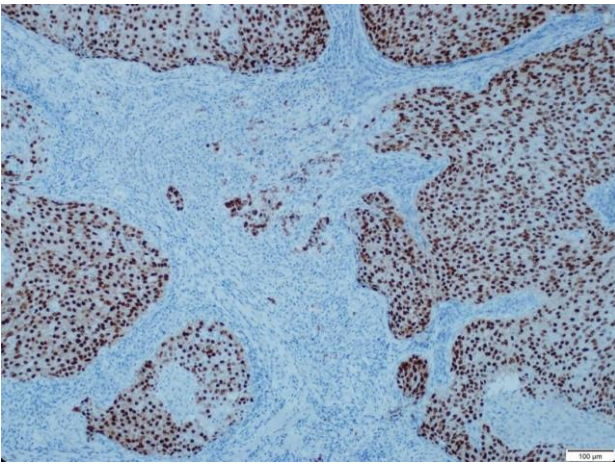
Radyolojik görüntüleme tetkiklerinde mikrokalsifikasyon varlığı Vieira ve ark. nın çalışmasında %43, Özkan ve ark.nın çalışmasında %67,6, Sue ve ark. nın çalışmasında %90,2 oranında saptanmıştır (13-15). Sunduğumuz çalışmamızda görüntüleme tetkiklerine ulaşılabilen 18 hastanın %66,7'sinde, Özkan ve ark. nın çalışmasına benzer oranda mikrokalsifikasyon saptandı.

Margalit ve ark. nın 83 MİMK tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada vakaların %61'inde ÖR pozitifliği ve %49' unda ise HER2 pozitifliği saptanmıştır. HER2 pozitifliği yüksek oranda saptanmasına rağmen rekürrens ile ilişkisi gösterilememiştir (16). Kapoor ve ark. ise çalışmalarında ÖR negatifliğinin lenf nodu metastazı için önemli bir gösterge olduğunu ileri sürmüşlerdir (12). Çalışmamızda önceki bazı çalışmalara benzer şekilde ÖR ve HER2 ekspresyonunun rekürrens veya uzak metastaz ile ilişkisi saptanmadı.

Histopatolojik olarak çoğunlukla yüksek nükleer dereceli DKİS ile ve/veya komedonekroz içeren DKİS ile birlikteliği olan MİMK tanılı hastalarda lenf nodu metastazı konusunda yapılan birçok çalışma vardır ve bu çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Sak ve ark.nın yaptığı 36 MİMK tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada olguların %76'sının yüksek nükleer dereceli DKİS ile birliktelik gösterdiği ve %8 inde lenf nodu metastazı varlığı bildirilmiştir (17). İnta ve ark. nın 41 vakalık serisinde ise çalışmaya dahil edilen hastaların %10'unda sentinel lenf nodu metastazı saptanmıştır. Metastaz saptanan 4 vakanın ikisinde mikrometastaz, diğer ikisinde ise makrometastaz saptanmıştır (18). Shatat ve ark. nın 40 vakadan oluşan çalışmalarında lenf nodu durumu bilinen 35 hastanın 3 ünde izole tümör hücreleri, 1'inde mikrometastaz ve 1'inde de makrometastaz saptanmıştır (7). Ko ve ark. larının 319 MİMK'lu



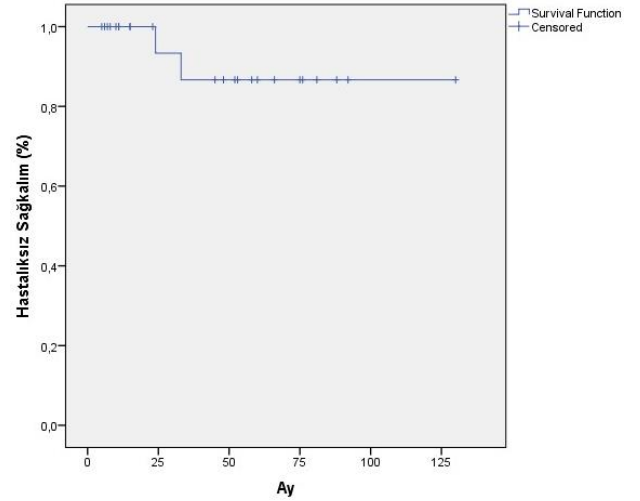
Resim 3. Mikroinvaziv odakta kalponin ile negatif boyanma



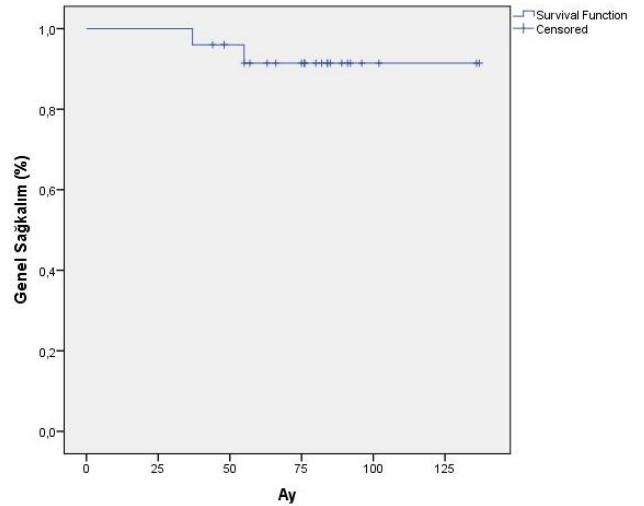
Resim 4. İnvaziv odak ve Duktal Karsinoma İn Situ odağında nükleer östrojen reseptörü pozitifliği

hastayı değerlendirdikleri çalışmada vakaların %7,5'inde lenf nodu metastazı, Margalit ve ark. larının 68 MİMK'lu hastayı değerlendirdikleri çalışmada hastaların 3'ünde (%4) lenf nodunda mikrometastaz, Hanna ve ark. larının (19) 99 vakalık serilerinde ise vakaların %3 ünde izole tümör hücreleri şeklinde lenf nodu tutulumu saptanmıştır (16,19,20) Orzalesi ve ark. larının yayınladıkları çalışmada lenf nodu örneklerinde %7.9 izole tümör hücreleri, %2,4 mikrometastaz, %4 makrometastaz saptanmıştır. Çok değişkenli analizde yalnızca intraduktal komponentin boyutunun lenf nodu izole tümör hücre tutulumuna eğilimi arttırdığı gösterilmiştir (21). Sunduğumuz çalışmada daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde vakaların çoğunda (%74) eşlik eden DKİS komponentinde komedonekroz mevcuttu ve vakaların %63 ünde DKİS yüksek nükleer dereceliydi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda lenf nodu metastazı saptanmadı.

MİMK tanıli hastalarda multifokal invaziv odak varlığı ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da mevcuttur. 2014 yılında Matsen ve ark. larının (9) 414 hastadan oluşan serilerinde sentinel lenf nodu biyopsilerinde vakaların %1,4'ünde



Resim 5. Hastaliksız sağkalım



Resim 6. Genel sağkalım

makrometastaz, %6,3'ünde mikrometastaz saptanmıştır. Tek odak ile birden fazla odak içeren MİMK tanıli hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kapoor ve ark.nın yaptıkları çalışmada vakaların %2,2'sinde makrometastaz, %8,9'unda mikrometastaz ve %8,9 unda ise izole tümör hücreleri şeklinde lenf nodu metastazı saptanmıştır ve multifokal mikroinvazyon varlığının tek odaklı mikroinvazyonla karşılaştırıldığında lenf nodu tutulumuna daha eğilimli olduklarını ileri sürmüşlerdir (12). Bizim çalışmamızda lenf nodu bilgisine ulaşılabilen 22 hastanın 7'sine sentinel lenf nodu örnekleme, 15'ine aksiller diseksiyon uygulandığı saptandı. Vakaların hiçbirinde lenf nodu metastazı gelişmediği saptanmadı.

MİMK tanıli hastalarda SLN biyopsisi gerekliliği konusunda 2005 yılında American Society of Clinical Oncology (ASCO), DKİS' nun çapının 5 cm'den küçük olduğu durumlarda yeterli kanıt olmadığını belirtmekle birlikte SLN biyopsi uygulamasını önermemiştir (22). 2014 yılında ise ASCO biyopsi ile

MİMK tanıli hastalarda mastektomi planlandığında, klinik muayene ve görüntüleme yöntemlerinin yüksek oranda invaziv karsinomu desteklediği durumlarda ve DKİS'nun 5 cm'den büyük olduğu durumlarda SLN biyopsisi yapılmasını önermektedir (23).

Sue ve ark.nın 51 MİMK tanıli hastayı değerlendirdikleri çalışmada hastaların %6,8'inde rekürrens saptanmıştır. Mikroinvazyon içermeyen DKİS tanıli hastalar ile karşılaştırıldığında rekürrens olasılığı bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. DKİS tanıli hastalar ile MİMK tanıli hastaların GSK'ları arasında da anlamlı farklılık saptanmamıştır (14). Margalit ve ark.nın 83 MİMK tanıli hastayı değerlendirdikleri çalışmada, medyan 6,4 yıllık izlemde 6 hastada lokal rekürrens, 2 hastada bölgesel nodal rekürrens ve 2 hastada uzak metastaz saptanmıştır. Tüm hastalarda 5 yıllık rekürrens (nodal, lokal veya uzak) oranı %5,3 saptanmıştır (16). DKİS tanıli hastalar ile MİMK tanıli hastalar karşılaştırıldığında pür DKİS tanıli hastalarda rekürrenssiz sağkalımın daha uzun olduğu belirtilmiş ancak iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (24). Shatat ve ark.nın çalışmasında ise medyan 30 aylık izlemde rekürrens, uzak metastaz ve hastalığa bağlı ölüm saptanmamıştır. Mikroinvaziv odak sayısının ve insitu komponentin biomarker ekspresyonunun, GSK üzerinde etkisi olmadığı prognozun oldukça iyi olduğu gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda takip bilgilerine ulaşılabilen 25 hastanın medyan 51 aylık izleminde 2 (%8) hastada lokal rekürrens saptandı, 2 (%8) hasta vefat etti.

Çalışmamızda, çoğunluğunda komedonekroz içeren ve yüksek nükleer dereceli DKİS bulunan MİMK tanıli hastalarda, mikroinvaziv odak sayısının, DKİS çap, nükleer derece ve hormon reseptör durumunun lokal rekürrens, HSK ve GSK ile ilişkisi saptanmadı. Ancak nadir görülen bu antitenin klinik davranışını net olarak belirleyebilmek için uzun süreli takip bilgileri olan geniş vaka serili yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1): 7-30.
2. Pinder SE, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Rutgers E, Morrow M. Microinvasive carcinoma. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ, editors. *WHO Classification of Tumours of the Breast.* Lyon: IARC Pres 2012; 96-97.
3. Silver SA, Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1998; 82(12): 2382-2390.
4. Zavagno G, Belardinelli V, Marconato R, Carcoforo P, Franchini Z, Scalco G, et al. Sentinel lymph node metastasis from mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Breast* 2007; 16(2): 146-151.
5. Bianchi S, Vezzosi V. Microinvasive carcinoma of the breast. *Pathol Oncol Res* 2008; 14(2): 105-111.
6. Yang M, Moriya T, Oguma M, De La Cruz C, Endoh M, Ishida T, et al. Microinvasive ductal carcinoma (T1mic) of the breast. The clinicopathological profile and immunohistochemical features of 28 cases. *Pathol Int* 2003; 53(7): 422-428.
7. Shatat L, Gloyeske N, Madan R, O'Neil M, Tawfik O, Fan F. Microinvasive breast carcinoma carries an excellent prognosis regardless of the tumor characteristics. *Hum Pathol* 2013; 44(12): 2684-2689.
8. Hoda RS, Chiu A, Hoda SA. Microinvasive carcinoma of breast: a commonly misdiagnosed entity. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(9): 1259-1260.
9. Schnitt SJ, Collins LC, editors. *Microinvasive carcinoma. Biopsy Interpretation of the Breast.* Philadelphia PA: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins 2013; 267-280.
10. Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, Berman MA, Hayes DF, Hicks DG, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138(5): 595-601.
11. Matsen CB, Hirsch A, Eaton A, Stempel M, Heerdt A, Van Zee KJ, et al. Extent of microinvasion in ductal carcinoma in situ is not associated with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(10): 3330-3335.
12. Kapoor NS, Shamonki J, Sim MS, Chung CT, Giuliano AE. Impact of multifocality and lymph node metastasis on the prognosis and management of microinvasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(8): 2576-2581.
13. Ozkan-Gurdal S, Cabioglu N, Ozcinar B, Muslumanoglu M, Ozmen V, Kecer M, et al. Factors predicting microinvasion in Ductal Carcinoma in situ. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(1): 55-60.
14. Sue GR, Lannin DR, Killelea B, Chagpar AB. Predictors of microinvasion and its prognostic role in ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2013; 206(4): 478-481.
15. Vieira CC, Mercado CL, Cangiarella JF, Moy L, Toth HK, Guth AA. Microinvasive ductal carcinoma in situ: Clinical presentation, imaging features, pathologic findings, and outcome. *European Journal of Radiology* 2010; 73(1): 102-107.

16. Margalit DN, Sreedhara M, Chen YH, Catalano PJ, Nguyen PL, Golshan M, et al. Microinvasive breast cancer: ER, PR, and HER-2/neu status and clinical outcomes after breast-conserving therapy or mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(3): 811-818.
17. Sakr R, Barranger E, Antoine M, Prugnotte H, Darai E, Uzan S. Ductal carcinoma in situ: value of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 2006; 94(5): 426-430.
18. Intra M, Zurrada S, Maffini F, Sonzogni A, Trifirò G, Gennari R, et al. Sentinel lymph node metastasis in microinvasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(10): 1160-1165.
19. Ko BS, Lim WS, Kim HJ, Yu JH, Lee JW, Kwan SB, et al. Risk factor for axillary lymph node metastases in microinvasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(1): 212-216.
20. Hanna MG, Jaffer S, Bleiweiss IJ, Nayak A. Re-evaluating the role of sentinel lymph node biopsy in microinvasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2014; 27(11): 1489-1498.
21. Orzalesi L, Casella D, Criscenti V, Gjondedaj U, Bianchi S, Vezzosi V, et al. Microinvasive breast cancer: pathological parameters, cancer subtypes distribution, and correlation with axillary lymph nodes invasion. Results of a large single-institution series. *Breast Cancer* 2016; 23(4): 640-648.
22. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline. Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7703-7720.
23. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2014; 32(13): 1365-1383.
24. Silverstein MJ, Lagios MD. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. In: Silverstein MJ, ed. *Ductal carcinoma in situ of the Breast*, 2nd edition. Baltimore, MD. Lippincott Williams & Wilkins 2002; 523-529.