

Evre I (T1N0M0) Meme Kanseri: Patolojik Özellikler ve Klinik Sonuçlar

STAGE I BREAST CANCER: PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS and CLINICAL RESULTS

*Dr. Gül Başaran, *Dr. Meltem Ekenel, **Dr. Pakize Demirkalem, **Dr. Tebessüm Çakır, **Dr. Bahadır Güllüoğlu, ***Dr. Mahmut Gümüş , ****Dr. Faysal Dane, *Dr. Salih İyikesici, ****Dr. Handan Kaya, *Dr. Fulden Yumuk, *Dr. Serdar N. Turhal

*Marmara Üniversitesi Hastanesi-İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**Marmara Üniversitesi Hastanesi-Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

***Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi/Tıbbi Onkoloji Bölümü

****Marmara Üniversitesi Hastanesi-Patoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

Hastaların bilinçlendirilmesi ve tarama programları sayesinde tüm dünyada meme kanseri daha erken evrelerde teşhis edilmeye başlanmıştır. Erken evre meme kanseri hastaları içinde pT1N0 evreli grubun prognozunun çok iyi olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada bölümümüzde 1997-2003 yılları arasında izlenen pT1N0 evreli ve tanı konulduktan sonra en az 10 ay izlemi olan 66 meme kanseri hastasının klinik seyri geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalarımızın medyan yaşı 48 (33-83) ve medyan takip süresi 40 (10-78) ay idi. Otuzdört hasta (% 52) postmenopozal ve 63 hasta (% 96) 35 yaşın üstünde idi. Hastaların % 50'sinde meme koruyucu cerrahi yapılmıştı ve 48 (% 73) hastada histolojik grad 2-3 idi. Tümör histolojisi % 84 hastada invazif duktal karsinoma idi ve toplam 15 (% 23) hastanın tümöründe her iki hormon reseptörü (östrojen ve progesteron reseptörleri) de immünohistokimyasal olarak negatifti. Medyan çıkarılan aksiller lenf nodu (ALN) sayısı 14 (1-41) idi ve <10 ALN diseksiyonu yapılan hasta sayısı 10 (% 16) idi. Tümör boyutu 2 (% 3) hastada T1a, 13 (% 20) hastada T1b ve 51 (% 77) hastada T1c idi. Tüm hastalar sistemik adjuvan tedavi (kemoterapi veya endokrin tedavi veya kemoterapi+ endokrin tedavi) almıştı. Hastalarımızın 5 yıllık hastaliksız sağkalımı (HSK) % 97 olarak bulundu. Nüks olan hasta sayımızın yetersizliği (n=2) ve tüm hastalarımızın hayatta olması nedeni ile hastaliksız ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin analizi yapılamamıştır. pT1N0 evreli meme kanseri hastalarımızın prognozu literatürle uyumlu olarak oldukça iyi gözükmektedir

SUMMARY

Increased public awareness and large scaled screening programs has led to detection of breast cancer at rather earlier stages worldwide. Among early stage breast cancer patients, those with pT1N0 tumors were reported to have a very favorable 5-10 year survival. We reviewed the clinical records of stage I breast cancer (BC) patients who have been followed in our clinic between 1997-2003, recorded their clinical and pathological characteristics and also analysed their clinical outcome. A total of 66 breast cancer patients with pT1N0 disease and at least 10 months of follow up were identified. The median age was 48 (33-83) and the median follow up was 40 (10-78) months. Majority of patients were postmenopausal (52 %) and >35 years of age (96 %). Fifty percent of patients had breast conserving surgery. Forty-eight (73 %) patients had grade 2-3 tumors. The tumor histology was invasive ductal carcinoma in 84 % patients and 15 (23 %) patients had both receptors negative by immunohistochemistry. Median number of dissected axillary lymph nodes (ALN) was 14 (1-41) and 10 (16 %) patients had (10 ALN dissected). Among 66 patients, two patients (3 %) had T1a, 13 (20 %) had T1b and 51 (77 %) had T1c tumors. All patients received some form of adjuvant systemic therapy (chemotherapy or endocrine therapy or both). The 5 year DFS was found to be 97 %, consistent with the data in the literature. However, our data is not mature to analyse neither the survival nor the prognostic impact of clinical/pathologic factors on overall and disease free survival. Despite very few in number, there were patients (n=2) with relapse. Prognostic factors that influence the behavior of T1N0 breast cancer need to be investigated in the context of large scaled prospective translational and/or clinical trials in order to reliably distinguish those patients who deserve some form of adjuvant systemic therapy and those whose prognosis is sufficiently good to neglect the small benefit provided by adjuvant systemic therapy.

GİRİŞ

Toplumun bilgilendirilmesi ve erken tanı ile günümüzde meme kanseri olgularının büyük bir bölümü aksiller lenf nodu tutulumu olmadan teşhis edilmektedir. Lenf nodu tutulumu olmayan ve tümör boyutları henüz küçük olan meme tümörlü hastalarda prognoz daha iyidir. Meme kanseri hastaları tedavi kararını en doğru şekilde verebilmek için hastalığın geri gelme riski açısından klasik prognostik faktörler çerçevesinde kategorize edilmektedirler. Tümöre bağlı prognostik faktörler içerisinde tümörün boyutu, histolojik gradı, tutulan lenf nodu sayısı ve hormon reseptörleri ile ilgili bilgiler tedavi seçimimizde önemli rol oynamaktadır. Hem nod pozitif hem de

Tablo 1. Hasta ve Tümöre Ait Özellikler			
Özellik		Hasta sayısı (%)	
Yaş	≤35	3	(4)
	>35	63	(96)
Menopoz	Premenopozal	32	(49)
	Postmenopozal	34	(51)
Tümörün saptandığı meme	Sağ	39	(59)
	Sol	27	(41)
Histoloji	ID	55	(83)
	IL	5	(7)
	ID+IL	1	(1)
	Diğer	5	(9)
Histolojik grad	1	15	(23)
	2	34	(52)
	3	14	(21)
	Bilinmeyen	3	(4)
Tümör boyutu	T1a	2	(3)
	T1b	13	(20)
	T1c	51	(77)
Multifokalite	Evet	8	(12)
	Hayır	58	(88)
ÖR/PgR	+/+	43	(65)
	+/-	4	(6)
	-/+	3	(5)
	-/-	15	(23)
	Bilinmeyen	1	(1)
Cerrahi operasyon	MKC	29	(44)
	MRM	37	(56)
Çıkarılan lenf nodu sayısı	<10	10	(16)
	≥10	55	(83)
	Sentinel LN(-)	1	(1)

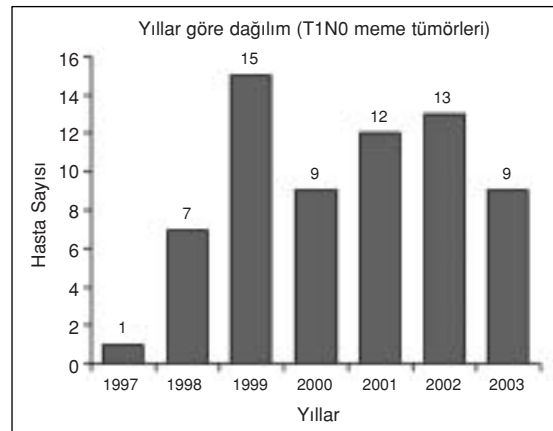
Kısaltmalar: ID=İnvazif Duktal Karsinom, IL=İnvazif Lobuler Karsinom; MRM=Modifiye Radikal Mastektomi; MKC=Meme Koruyucu Cerrahi; ÖR=Östrojen Receptörü; PgR=Progesteron Receptörü.

nod negatif meme tümörleri adjuvan sistemik tedaviden fayda görmektedir⁽¹⁾. Bu fayda nod pozitif tümörlerde daha fazladır. Nod negatif tümörlü hastalarda sadece lokal tedavi ile 10 yıllık hastaliksız sağkalım yaklaşık % 70-80 civarındadır, ancak bu grup içinde de heterojenite vardır⁽²⁾. Nod negatif hasta grubunda tümör boyutu küçük, histolojik gradı düşük olan tümörlerin prognozu daha iyidir⁽³⁻⁵⁾. pT1N0 evrede olup, sistemik tedavi almamış meme tümörlü hastalarda 5 yıllık sağkalım %90'ın üstünde rapor edilmiştir⁽⁵⁻⁷⁾. Bu evredeki (T1N0) hastaların hastaliksız sağkalımında adjuvan kemoterapiden sağlanacak mutlak fayda hasta yaşına ve hormon reseptörlerine göre değişmekle beraber %2-4 arasındadır⁽⁴⁾. Günümüzde kullanmakta olduğumuz klasik prognostik ve prediktif faktörler erken nüks veya metastaz geliştirecek hasta alt grupları belirlemede yetersiz kaldığından bu grubun çoğuna adjuvan sistemik tedavi uygulanmaktadır. Ancak bu hastalarda adjuvan sistemik tedavi ile sağlanan anlamlı fakat küçük katkı, kemoterapinin yol açtığı yan etkiler göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

Ulusal tarama programlarının bulunmadığı ülkemizde T1N0 evrede tanı konulan meme kanseri hastalarının batı toplumlarındakine göre daha az olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle bu grup hastaların klinik özellikleri ve sağkalımı ile bilgimiz kısıtlıdır. Bu çalışmada bölümümüzde 1997-2003 yılları arasında T1N0 meme kanseri ile izlenen hastaların klinik seyrini inceledik. Bu hasta tümörlerinin özelliklerini, hastalara uygulanan tedavilerini araştırdık ve hastalarımızın sağkalımını değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında 1997-2003 yılları arasında meme



Şekil 1. pT1N0 evreli meme kanseri hastalarımızın yıllara göre dağılımı

Tablo 2. Tedavi Özellikleri		
Özellik		Hasta sayısı (%)
Adjuvan radyoterapi	Evet	33 (50)
	Hayır	33 (50)
Adjuvan Kemoterapi	CAF	1 (1)
	CMF	10 (15)
	CE	33 (50)
	CA	6 (9)
Endokrin tedavi	Tamoksifen (TAM)*	16 (24)
	KT sonrası sadece TAM	51 (77)
Kısaltmalar: C=Siklofosamid; M=Metotreksat; F=5-Fluorourasil; E=Epirubisin; A=Dokso-rubisin; *=adjuvan sistemik tedavi olarak sadece tamoksifen alanlar		

kanseri tanısı ile polikliniğimizde izlenen hastalar arasından pT1N0M0 evresindeki meme kanseri hastalarının dosyaları geriye dönük incelendi. Bu hastaların tümörlerine ait patolojik özellikler (tümör boyutu, hormon reseptörleri, tümörün histolojik gradı), hastalara ait özellikler (yaş, menapoz durumu), tedavi biçimleri (cerrahi operasyon tipi, radyoterapi, kemoterapi, endokrin tedavi) ve takip bilgileri kaydedildi. Evre I meme tümörü olan hastalar içinde tanı sonrası en az 10 ay takibi olan hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Evre I meme tümürlü hastalarımızın

Tablo 3. Nüks Olan Hastaların Özellikleri		
Hastalar	NA	YA
Yaş	47	43
Menopoz durumu	Postmenopozal	Premenopozal
Tümör büyüklüğü	T1c (15mm)	T1c (20mm)
Cerrahi	MRM	MKC
Çıkarılan lenf nodu sayısı	23	26
Histoloji	ID	ID
Histolojik grad	2	2
Multifokalite	yok	yok
ÖR/PgR	+/+	+/+
Adjuvan tedavi	CMF+Tamoksifen	CE+Tamoksifen
Hastaliksız geçen süre (ay)	45	14
Progresyon yeri	Lokal nüks	Kemik ve karaciğer
Son durum	Yaşıyor	Yaşıyor
Kısaltmalar: ID=İnvazif Duktal Karsinom; MRM=Modifiye Radikal Mastektomi; MKC=Meme Koruyucu Cerrahi; ÖR=Östrojen Reseptörü; PgR=Progesteron Reseptörü; C=Siklofosamid, M=Metotreksat; F=5-Fluorourasil; E=Epirubisin.		

genel ve hastaliksız sağkalımı Kaplan-Meier metodu ile hesaplandı. Hastaliksız sağkalım tanı tarihinden nüks gelişene kadar geçen süre olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bölümümüzde 1997-2003 yılları arasında takip edilen dört yüz elli erken evre meme kanseri hastası içinde 74 tanesi (% 16) pT1N0M0 evresinde idi. Bu hastalar arasında tanı tarihini takiben 10 ay ve üstünde izlemi olan 66 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 48 (33-83) idi. Medyan takip süresi 40 (10-78) ay idi. Toplam 66 hastanın klinik ve patolojik özellikleri tablo 1 de görülmektedir. Hastaların tanı aldıkları yıla göre dağılımı şekil 1 de görülmektedir. Toplam 65 hastada lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı ve çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 14 (1-41) idi. Bir hastada sentinel lenf nodu incelemesi negatif olduğundan aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştı. Hastaların aldıkları adjuvan tedavi biçimleri tablo 2 de görülmektedir. Hastaların tümü adjuvan sistemik tedavi (sadece kemoterapi, sadece endokrin tedavi veya kemoterapi ve endokrin tedavi) almıştı. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastaların hepsi radyoterapi, hormon reseptörlerinden herhangi biri veya her ikisi pozitif olan hastaların hepsi de adjuvan endokrin tedavi olarak tamoksifen 20 mg/gün almışlardı. Radyoterapi dört siklüs uygulanan siklofosamid+epirubisin (intravenöz, 600/90 mg/m², 21 günde bir) veya adriyamisin (600/60 mg/m², 21 günde bir) kemoterapilerinin tamamlanmasından sonra; altı siklüs uygulanan CEF/CAF (siklofosamid 500mg/m² + epirubisin 75mg/m² veya adriyamisin 60 mg/m² +5 fluorourasil 500mg/m² 21 günde bir) veya intravenöz CMF (siklofosamid 500mg/m² 1.gün + metotreksat 40mg/m² 1 ve 8. günler + 5 Fluorourasil 500mg/m², 28 günde bir) kemoterapilerinin ilk 3 kürü verildikten sonra uygulanmıştır. Tamoksifen, kemoterapi ve/veya radyoterapi tamamlandıktan sonra başlanmıştır. Toplam 2 hastada nüks gelişti, bunlardan birincisinde 14 aylık bir hastaliksız dönemden sonra kemik ve karaciğer, diğerinde de 45 aylık bir hastaliksız dönemden sonra lokal nüks gelişti. Bu iki hastaya ait klinik ve patolojik özellikler tablo 3 te gösterilmiştir.

Tablo 3. T1a,b,c N0 Meme Tümörlü Hastalarda Hastalısız ve Genel Sağkalım						
Çalışma	Fisher⁶	Joensuu⁵	Leitner¹¹	Quiet¹⁰	Chin¹⁷	Başaran
Çalışmanın yapıldığı dönem	1976-1993 (NSABP 06,13 14,19,20)	1945-1984	1977-1990	1927-1984	1989-1991	1997-2003
Medyan takip süresi	8 yıl	17 yıl	6.9yıl	13.5 yıl	10.4 yıl	3.3 yıl
Hasta sayısı	1259 (T1a-bN0)	265 (T1N0)	218 (T1a-b N0)	113 (T1a-b) 263 (T1c)	430 (T1a-bN0) 507 (T1c)	66 (T1N0)
Adjuvan sistemik tedavi alanlar	% 74	% 0	% 12	<% 11	% 0	% 100
Hastalısız sağkalım (HSK)	ÖR pozitif % 81-90 ÖR negatif % 86-95	-	% 93	<20 mm tümörler için 20 yıllık HSK % 79	10 yıllık % 82 (T1a-b) % 75 (T1c)	5 yıllık % 97
Genel sağkalım	% 92	10 yıllık (genel) %93 T1a-b % 94*; T1c % 93*	-	-	10 yıllık T1a-b % 92* T1cN0-% 90*	5 yıllık % 100
Kısaltmalar: *Meme kanserine bağlı ölümlere göre düzeltilmiş sağkalım						

Evre I (pT1N0M0) tümörlü meme kanseri hastalarımızın 5 yıllık hastalısız sağkalımı % 97 olarak bulundu. Nüks sayımızın azlığı ve hastalarımızın hepsinin hayatta olması nedeni ile hastalısız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde etkili olan prognostik faktörler incelenemedi. Medyan hastalısız sağkalım ve sağkalım değerlerine de erişilmedi.

TARTIŞMA

Evre I meme kanseri hastalarının uzun dönem sağkalımını inceleyen çalışmalar tablo 4 de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi hiç sistemik adjuvan tedavi almadıklarında T1 N0 evreli meme kanseri hastalarında 10 yıl içerisinde meme kanserine bağlı mortalite % 7 olarak rapor edilmiştir⁽⁶⁾. Fisher ve arkadaşlarının beş NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) çalışmasına (NSABP 06, 13, 14, 19 ve 20) katılan hasta popülasyonunu birleştirerek, bu çalışmalardaki T1a-bN0 meme kanserli hastalarının klinik seyrini inceledikleri yayında, 8 yıllık genel sağkalım % 92 bulunmuştur. Aynı çalışmada ÖR (östrojen reseptör) pozitif tümörü olup, adjuvan sistemik tedavi almayan ve alan hastaların 8 yıllık hastalısız sağkalım (HSK) sırası ile % 81 ve % 90; ÖR negatif tümörü olup adjuvan sistemik tedavi almayan ve alan hastaların 8 yıllık HSK ise % 86 ve % 93 (cerrahi+ tamoksifen) - %95 (cerrahi+ kemoterapi+ tamoksifen) olarak bildirilmiştir. Hepsinin adjuvan sistemik

tedavi almış ve T1c evrede olduğu bizim hasta grubumuzda 5 yıllık HSK %97 olarak bulunmuştur, bu sonuç literatürdeki verilerle uyumludur.

Teorik olarak nod negatif, küçük tümör boyutlu hastalarda nüks gelişme riski % 0 olmadığından tüm erken evre meme kanseri hastalarının adjuvan sistemik tedaviden faydalanacağı düşünülebilir. Ancak verilen tedavinin sağladığı mutlak fayda, tedavinin yol açtığı toksisite göz önünde bulundurulur değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme yapıldığında T1N0 grubundaki çoğu hastanın tedavi almasına gerek olmadığı sonucu çıkarılabilir. Şüphesiz ki T1N0 evreli grubun içinde yer alan daha iyi prognozlu bir alt grubu, aynı grup içindeki daha kötü prognozlu alt gruptan ayırt etmememizi sağlayan parametreler vardır. Tablo 3'te görülen çalışmalarda yapılan çok değişkenli analizlerde boyutu <1cm den küçük tümörlerin, 35 yaşın üstündeki hastaların, lenfatik/vasküler invazyon bulunmayan düşük gradlı tümörü olan hastaların prognozunun daha iyi olduğu bildirilmiştir. Tablo 3 de görüldüğü gibi çalışmamızda nüks olan 2 hastamızın tümör boyutu T1c idi. Ancak bizim çalışmamızda nüks olan hasta sayısının azlığı ve hastalarımızın tümünün hayatta olması sağlıklı bir prognostik faktör analizi yapmamamızı engellemektedir.

Tablo 4 deki çalışmaların yapıldığı yıllara ve o zaman diliminde saptanan T1N0 evreli hasta sayısına bakıldığında ilerleyen zamanla daha kısa zaman dilimlerinde daha çok erken evre meme kan-

seri tanısı konulduğu gözlenmektedir. Günümüzde tüm dünyada yaygınlaşan tarama çalışmaları ile meme kanseri daha erken evrelerde yakalanan bir hastalık konumuna gelmiştir. Bu durum meme kanserine bağlı mortalitenin azaltılmasında önemli rol oynamıştır. Ancak T1N0 evreli hasta grubunda adjuvan sistemik tedavi almadan da uzun dönem sağkalımı olan alt gruplar da vardır. Örneğin 17 yıllık medyan izlem süresi olan ve hiç adjuvan sistemik tedavi almamış T1N0 meme kanseri hastalarını içeren Joensuu ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık sağkalım %95-97 civarındadır⁽⁵⁾. Bu çalışmadaki hastaların yaklaşık üçte ikisi (n=130) T1cN0 evresindedir. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın yarısından fazlası T1cN0 evresinde ve şu ana kadar hastalarımızın hepsi hayattadır. Bu rakamlar sistemik adjuvan tedavi ile evre I tümörlü hastalarda sağlanan sağkalım artışının mutlak değerinin çok da fazla olmadığını göstermektedir. Bu mutlak faydanın %5 olduğu hastalar olabileceği gibi %1 olduğu hastalarda olabilmektedir. Bu nedenle meme tümörlerinin erken evrelerde teşhis edilmesi, bu hasta grubunda kimlere adjuvan sistemik tedavi verilmesi ve kimlere verilmemesi sorununu daha da güncel bir sorun haline getirmiştir. Amsterdam Kanser Enstitüsü yaptığı bir çalışmada nod negatif hastaları (sistemik adjuvan tedavi almamış) tanı sonrası 5 yıl içinde metastaz geliştiren ve geliştirmeyen şeklinde iyi ve kötü iki prognostik gruba ayırmış, daha sonra bu gruplardaki hasta tümörlerinin genetik ekspresyon profillerini incelenmiştir⁽⁸⁾. Genetik ekspresyonun profiline göre risk kategorizasyonu yapıldığında iyi prognostik gruptaki hastaların %20 sinin adjuvan sistemik tedavi almamış endikasyonu içerisinde yer aldığını, St Gallen konsensusuna göre risk kategorizasyonu yapıldığında ise iyi prognostik grupta yer alan %70 hastanın adjuvan sistemik tedavi almamış endikasyonu içerisinde olduğu gözlenmiştir⁽⁹⁾. Her ne kadar bu çalışma birinci derecede kanıt dayalı bir veri sunmasa da görülmektedir ki mevcut olan prognostik faktörler erken evre meme kanserli hastalarda adjuvan sistemik tedavi alması gerekmeyen hasta grubunu belirlemede yetersiz kalmaktadır. Artan erken evre meme kanseri hastalarının sayısı ve bu hastaların çoğunun da postmenopozal, daha ileri yaş grubunda olduğu göz önüne alınırsa, gereksiz sitotoksik tedavi uygulanmasının gereksiz yan etki ve maliyeti de beraberinde getireceği unutulmamalıdır. Bu nedenle çok merkezli prospektif randomize çalışmalar çerçevesinde yeni ve daha güçlü prognostik ve prediktif faktörlerin araştırılması gerekmektedir. Ve

belki de daha da önemlisi ülkemizde erken evrede tanı konulan meme kanseri hasta sayısının ülke çapında yürütülecek tarama programları ile artırılması temel hedeflerimizden biri olmalıdır.

SONUÇ

Evre I tümörlü meme kanseri hastalarımızın prognozu literatürle uyumlu olarak iyi görülmektedir. Bu hastalar içinde yer alan kötü prognozlu grubu tespit edebilmede ışık tutacak prognostik faktörleri belirleyebilmemiz için daha fazla hasta sayısına ve daha uzun takibe ihtiyacımız vardır. Meme kanserini erken evrede saptamak ve böylelikle ülkemizde meme kanserine bağlı mortaliteyi azaltmak için ulusal tarama programları oluşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group polycychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352: 930-942
2. McGuire WL, Tandon AK, Allred DC et al. , Chamness GC, Ravdin PM, Clark GM. Prognosis and treatment decisions in patients with breast cancer without axillary node involvement. *Cancer* 1992;70(6 Suppl):1775-81
3. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3357-65.
4. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:972-9.
5. Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. Late mortality from pT1N0M0 breast carcinoma. *Cancer*. 1999;85: 2183-9.
6. Fisher ER, Redmond C, Fisher B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990;65:2121-8.
7. Chin SK, Speers CH, Bryce CJ et al. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol* 2004;22:1630-37.
8. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-536
9. Caldas C, Aparicio SAJ. The molecular outlook. *Nature* 2003; 415:484-86
10. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR et al. Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1995;13: 1144-51.
11. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D et al. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 1995; 76:2266-74.