

Erken meme kanseri tedavisinde meme koruyucu cerrahinin yeri (geriye dönük analiz)

Effect of breast preserving surgery in the treatment of early breast cancer (retrospective analysis)

Savas Selçuk*, Nihat Zalluhoğlu*, Alp Gürkan*, Serdar Kaçar*,
Selçuk Kılıç*, Cezmi Karaca*, Can Varlısüha*

Amaç:

Erken evre meme kanseri tedavisinde, meme koruyucu cerrahi tedavi seçeneği son 10 yılda gittikçe daha sık kullanılır olmuştur. Biz de çalışmamızda aksiller lenf bezi metastazı olmayan hastalarımızda meme koruyucu cerrahi tedavisinin uzun süreli takip-lerindeki sağkalım etkinliğini araştırdık.

Yöntem:

1995 - 2003 tarihleri arasında infiltratif duktal meme kanseri nedeniyle ameliyat olan ve aksiller lenf bezi metastazı olmayan 42 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 25'ine (% 59,5) modifiye radikal mastektomi (MRM), 17'sine (% 40,5) ise meme koruyucu cerrahi (MKC) ameliyatı uygulandı. MKC yapılan hastaların tümüne radyoterapi ile iki gruptaki hastalardan T2 ve T3 tümörü olan hastalara postoperatif dönemde antrasiklin içeren adjuvan kemoterapi ve reseptör durumuna göre hormonoterapi verildi. Hastalar ilk 2 yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir fizik bakı ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak takibe alındılar.

Bulgular:

Hastaların tümü çalışma süresince takip edildiler (6 - 105 ay). Her iki grup arasında hasta yaşı, tümör lokalizasyonu, menapoz durumu ve çıkartılan lenf bezi sayısı açısından fark bulunmadı. MKC ameliyatı yapılan 1 (%5,8) hastada yerel nüks saptanarak total mastektomi ile tedavi edildi, diğer 1 hastada da 80. ayında akciğer ve karaciğer metastazları saptandı. MRM uygulanan 4 (% 16) hastada 6 - 24 ay arasında karşı memede infiltratif duktal karsinom saptandı. Her iki grupta da kaybedilen hasta olmadı.

Sonuç:

Erken meme kanserli hastalarda MKC ameliyatı hastaliksız ve toplam sağkalım açısından MRM ameliyatları kadar güvenli bulundu.

Anahtar Kelimeler:

Meme koruyucu cerrahi, meme kanseri, modifiye radikal mastektomi

Meme kanseri 40 - 55 yaşlarındaki kadınlarda görülen kanserlerin %50'sini oluşturur. İnsidensinin artmasına karşın, tarama yöntemlerinin daha sık kullanılması sayesinde, meme kanserine bağlı ölüm oranları düşmektedir(1). Tarama amacıyla düzenli mamografi yönteminin kullanılmasının ölüm oranını %29 azalttığı bildirilmektedir(2). Ancak, ülkemizde tarama yöntemlerinin yaygın olarak kullanılamaması nedeniyle, hastalar, memelerinde kitle fark ettikten sonra tedaviye yönelmekte, erken evrede tanı ve tedavi şansını azaltmaktadır.

Günümüzde meme kanserinin davranış şeklinin Halsted(3) veya Fisher'in(4) teorilerinden farklı olarak, bir kısmında yerel gelişim gösterdiği, bazı hastalarda ise başlangıçtan sistemik olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle yerel kontrolü sağlamak amacıyla uygulanan cerrahi yöntem, modifiye radikal mastektomiden meme koruyucu cerrahiye doğru popülarite kazanmaktadır.

Biz de çalışmamızda, aksiller lenf bezi metastazı olmayan hastalarda modifiye radikal mastektomi ile meme koruyucu cerrahinin sağkalım üzerine etkinliklerini karşılaştırdık.

Hastalar ve Yöntem

Kliniğimizde, Ocak 1995 - Aralık 2003 tarihleri arasında infiltratif duktal meme kanseri nedeniyle 218 hastaya cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi yöntem, cerrahın hasta ile birlikte konuşarak vardıkları seçime göre, hastalar yapılacak ameliyat konusunda bilgilendirilip, aydınlatılmış onamları imzalatıldıktan sonra, modifiye radikal mastektomi (MRM) veya meme koruyucu cerrahi (MKC) olarak uygulandı. Bu geriye dönük çalışmada, meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastalardan, aksiler diseksiyonda en az on lenf bezi diseke edilip metastaz saptanmayan ve uzak organ taramalarında metastazı olmayan hastalar çalışmaya alındı.

Aksilla diseksiyonunda ondan az lenf bezi çıkartılan, yeterli sayıda çıkartılsa bile lenf bezi metastazı olanlar veya ameliyat öncesi bilinen uzak metastazı olan hastalar çalışmaya alınmadılar. Ayrıca, klinik protokolü olarak meme koruyucu cerrahide tümörün cerrahi sınırdan en az 1 cm. uzaklıkta olma koşulu arandı. Bu koşula uyulup uyulmadığına rutin patolojik inceleme sonunda karar verildi. Kliniğimizde bu koşul için "frozen" yöntemi kullanılmamakta ve 1 cm.den az güvenlik sınırı

* SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 3. Cerrahi Kliniği, İZMİR

Doç. Dr. Alp GÜRKAN
S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1379 Sok. No: 11 D: 8 35220 / İZMİR
Tel: (0232) 421 52 77
e-posta: alpgurkan@superonline.com

olanlara ikinci seansta MRM yapılmaktadır. Kliniğimizde MKC protokolü olarak lumpektomi yöntemi tercih edilmekte, ayrı kesiden aksiller diseksiyon uygulanmaktadır.

Klinik olarak, multisentrisite, tümörün santral yerleşimli olması MKC için göreceli olarak tercih edilmeme nedeni oldu. Ayrıca hastaların bir kısmı kırsal bölgede olduğundan radyoterapi almasındaki güçlükler dolayısıyla MRM yöntemini tercih etmişlerdir. MKC ameliyatı yapılan hastaların tümüne radyoterapi ile iki gruptaki hastalardan T2 ve T3 tümörü olan hastalara postoperatif dönemde antrasiklin içeren adjuvan kemoterapi ve reseptör durumuna göre hormonoterapi verildi.

Hastalar ilk 2 yıl üç ayda bir, daha sonra 6 ayda bir fizik bakı, akciğer grafisi, üst batın ve meme ultrasonografisi ile mamografi içeren görüntüleme yöntemleri kullanılarak takibe alındılar.

MRM ve MK cerrahi yöntemleri kullanılan hastalar yerel yineleme ve uzak metastaz gelişme açısından

geriye dönük olarak karşılaştırıldılar. İstatistiksel analizler, SPSS 11.0 paket programı kullanılarak ki-kare ve Students' t testleri ile yapıldı. Sağkalım süreleri için Kaplan-Meier, bunların karşılaştırmaları için log rank testleri uygulandı.

Bulgular

1995 - Aralık 2003 tarihleri arasında infiltratif duktal meme kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 218 hastadan çalışma kriterlerine uygun olan 42 hasta geriye dönük olarak incelendi. Bu hastaların 25'ine (%59.5) modifiye radikal mastektomi (MRM), 17'sine (%40.5) ise meme koruyucu (MKC) ameliyat uygulandığı ve MKC uygulanan 17 hastanın tümünde patolojik inceleme sonrası 1 cm.lik güvenlik sınırı hedefine ulaşıldığı görüldü. Bu nedenle hiçbir hastaya re-rezeksiyon veya sınır ihlali nedeniyle MRM uygulanmamıştır. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde ailesel öykü saptanmadı.

40 yaş altındaki hastalardan 4'üne (%57.1) MKC, 3'üne (%42.9) MRM

uygulanırken, 40 yaş üstündeki hastalara ise MKC ve MRM oranları sırasıyla %37.1 (n:13) ve %62.9 (n:22) idi (p=0.000). Ortanca yaş ise MRM grubunda ve MKC grubunda sırasıyla 50.9±9.9 ve 51.6±14.0 idi (p= 0.865) (Tablo 1). Hastaların menapoz durumları Tablo 1'de gösterilmiştir. MRM yapılan hastaların 18'i (%72), MKC yapılanların ise 8'i (%47) şehir merkezi dışında bir kasaba veya köyde yaşamakta idi.

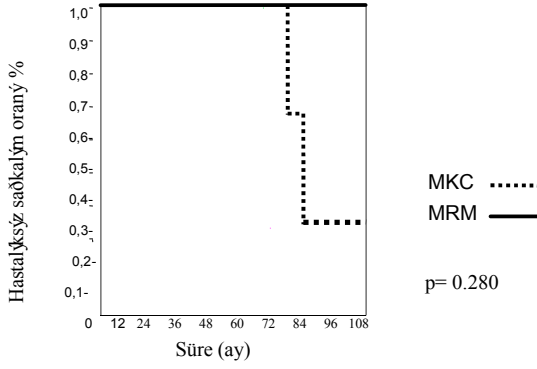
MRM yapılan hastaların 10'unda tümör sol, 11'inde ise sağ tarafta, 4 hastada ise bilateral yerleşimli idi. Bilateral yerleşimli olanlar karşı memede 6 - 24 ay sonra ikinci bir primer olarak beliren tümörlerdi. MKC grubunda ise tümör 11 hastada sol, 6 hastada ise sağ memede idi (p= 0.226). TNM sınıflamasına göre, tümör sırasıyla MRM grubunda 5, 18 ve 2; MKC grubunda ise 10, 7 ve 0 hastada T1, T2 ve T3 çapında idi (p= 0.034) (Tablo 2). Ancak, Evre I'deki hastalara MKC'nin (%66.7) MRM'ye (%33.3) göre daha fazla tercih edildiği görüldü (p=0.027). Tümör

Tablo 1: Her iki gruptaki hastaların durumları.

	MRM	MKC	p
Ortanca yaş ± SD	50.9±9.9	51.6±14.0	0.865
40 yaş altı hasta oranı (%)	42.9	57.1	0.000
Menapoz durumu(pre/peri/post)	10/5/10	7/1/9	0.409

Tablo 2: Her iki gruptaki hastaların tümörlerinin özellikleri

	MRM	MKC	p
Tümör lokalizasyonu (Sağ/sol/bilateral)	10/11/4	11/6/0	0.198
Çıkartılan lenf bezi sayısı ±SD (en az - en fazla)	15.6±4.8 (10-26)	15.4±8.5 (10-39)	0.928
Hücreyel Greyd (I /II /III)	8/13/4	8/8/1	0.467
Tümör çapı ortalaması (mm) ±SD (en küçük - en büyük)	30.92±15.60 (5-40)	23.52±8.05 (15-40)	0.081
Tümör evresi (Evre I/ II)	5/20	10/7	0.027



Grafik 1: Her iki grup hastanın hastaliksız sağkalım grafiği

lokalisasyonu ve çıkartılan lenf bezi sayısı Tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında tümör lokalizasyonu, menapoz durumu ve çıkartılan lenf bezi sayısı açısından fark bulunmadı. Çalışmanın protokolü olarak bu çalışmadaki hastalarının hiçbirinde metastatik lenf bezi yoktu.

Hastaların tümü çalışma süresince takip edildiler. Bu çalışma grubundaki hastaların tümünün gerekli adjuvan olarak belirlenen kemoterapi ve radyoterapi tedavisini tamamladığı görüldü. Takip süresi ortalama 62.4 (6 - 105) aydı. MKC yapılan 1 (% 5.8) hastada yerel yineleme saptanarak total mastektomi ile tedavi edildi, diğer 1 (%5.8) hastada da 80. ayında akciğer ve karaciğer metastazları saptandı. Bu hastalarda hastaliksız sağkalım süresi medyan 84 ± 3 aydı. MRM uygulanan 4 (% 16) hastada 6 - 24 ay arasında karşı memede yeni bir primer olduğu patolojik incelemesi sonucu bildirilen infiltratif duktal karsinom saptandı. Dört hastanın tümüne o taraf memeye MRM uygulandı. Bu grupta takip süresi içinde tüm hastalar hastaliksız ve sağ idi. Yerel yineleme ve uzak metastaz açısından her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (log rank $p=0.280$) (Grafik 1). Her iki grupta da takip süresince kaybedilen hasta olmadı.

Tartışma

Meme kanseri insidansının günümüzde giderek artması ve daha fazla saptanması nedeniyle dünya çapında 5 milyon kadının bu hastalıktan etkilendiği düşünülmektedir(5). Meme kanserli kadınlarda, memenin korunmasına yönelik meme koruyucu cerrahinin uygulanması (radyoterapi ile birlikte) hastalarda zaten var olan travmanın en azından kozmetik açıdan azaltılması ve yaşam kalitesini artırması yönünde büyük yararı olmuştur(6,7). Birçok çalışmada radyoterapi ile birlikte yapılan meme koruyucu cerrahinin bu hedefe ulaşım sağlamadığı irdelenmiştir(8-11). Ancak daha önemlisi, bu yöntemin sağkalım açısından mastektomiye göre daha riskli olup olmadığı araştırılmıştır. Retrospektif(12-14) ve randomize(4,15,16) çalışmalar bu iki yöntem arasında sağkalım açısından fark bulmamıştır. Bu iki yöntemin karşılaştırıldığı 12 ve 20 yıllık takip çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir(17,18).

Bu geniş hasta gruplu çalışmaların sonuçlarından sonra meme koruyucu cerrahinin giderek daha yaygın kullanılması ile birlikte meme koruyucu cerrahiye uygun olan veya kontendikasyonu olmayan birçok hastanın da bu seçenekten yararlanmadığı görülmektedir(19,20). Bu seçim tümörün çapı ile ilgili olduğu

kadar hastanın yaşı, ırkı, sosyoekonomik durumu, cerrahin ve hastane-nin tutumu ile de alakalı olabilmektedir(19,21-25). Otuz bin hastalık bir seride hastaların %47.3'üne meme koruyucu cerrahi uygulanmıştır(24). Bu seride, hastaların %7'si 40 yaş altında olurken, %51'i 60 yaşın üstündedir. MKC özellikle yaşlı hastalarda çok iyi yerel kontrol ve sağkalım sağladığı bildirilmiştir(25). Cerrahların yaşlı hastalara MKC'yi daha fazla önerdiği ve yaşlı hastalarda yaşın tedavi seçeneğinde bağımsız bir faktör olduğu iddia edilmektedir(26,27). Bizim serimizde ise estetik kaygılar ön planda tutularak gençlere daha çok MKC uygulanmıştır. Karar aşamasında hastaların isteği de önemsendiğinden genç hastaların (40 yaş altı) MKC'yi, yaşlı (40 yaş üstü) hastaların ise MRM'yi tercih ettikleri varsayımında bulunabiliriz. Ayrıca şehir merkezinde oturan hastalara da MKC uygulandığını görmekteyiz.

MKC seçiminde en önemli faktörlerden biri de tümörün boyutudur. Los Angeles bölgesine ait kanser araştırma bulgularına göre 2 cm'den küçük tümörü olan hastaların %58'ine MKC, %42'sine MRM uygulanırken; 5 cm'den büyük tümörlerde MKC ve MRM oranları sırasıyla %10 ve %89 olarak saptandı ($p<0.0001$)(24). Bizim serimizde de kliniğimiz protokolü gereğince 5

cm'den büyük tümörlere hiç MKC uygulanmamıştır. Bu seçim sadece tümör boyutu ile sınırlı kalmayıp, tümörün evresi ile de ilişkilidir. Kliniğimizde uygulanan protokol çerçevesinde yapılacak cerrahinin seçiminde hasta ile ameliyatı uygulayacak cerrahin birlikte karar vermesi aşamasında erken evre meme kanserlerine MKC'nin daha fazla yapıldığı görülmektedir. MKC'nin uygulanabilecek en büyük tümör boyutu konusunda fikir birliği yoktur. Bununla birlikte, tümör boyutu ile memenin büyüklüğü arasında bir uyumun olması gerektiği konusunda neredeyse fikir birliği vardır. Bu anlamda küçük memesi olan hastalar nadiren 3 cm'den büyük tümörlere MKC'yi kozmetik açıdan tolere edebilirler.

İlginç olarak sosyoekonomik seviyesi düşük olan hastalarda MKC'nin daha az uygulanıyor olmasıdır. Birçok çalışmada sosyoekonomik seviyesi düşük olan hasta grubuna MKC'den daha fazla olarak MRM yapıldığı saptanmıştır(19,21-24). Bu fark bu hasta grubunun radyoterapi tedavisini tamamlamadaki zorluklardan, ulaşım veya iş yaşamındaki düzen ile ilgili problemlerden kaynaklandığı olasıdır. Bizim de MKC'yi az uygulamamızın nedenlerinden biri de hastane olarak tedavi ettiğimiz hasta grubunun düşük sosyoekonomik sınıfa ait olmasıdır diye düşünüyoruz. Hasta grubumuzun tamamını, kendisi ve/veya eşi bir iş yerinde çalışan işçi sınıfı oluşturmaktadır. MRM uyguladığımız hastalarımızdan ancak yedisi şehir merkezinde oturmaktadır. Kliniğimizde MKC uygulanan hastaların evresinin ne olursa olsun radyoterapi alması önerildiğinden hastaların radyoterapi merkezine erişimin bir sorun olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, cerrahin hasta ile karar verme aşamasında bu faktörün etkili nedenlerden biri olduğunu düşünüyoruz.

MKC sonrası yerel yineleme sorunu bu yöntemin yumuşak karnıdır. Birçok çalışmada lokal yineleme oranı %5-20 arasında değişmektedir(28-31). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından düzenlenen bir çalışmada erken dönem meme kanserli 50 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde pozitif cerrahi sınır ve yüksek graydli karsinoma "in situ" varlığının, genç yaş ile ameliyat sonrası tedaviye radyoterapi eklenmemesini yerel yinelemeyi artırdığı saptanmıştır(32). Ülkemizde yapılan bir çalışmada çok değişkenli analiz sonucu yerel yineleme ile tek faktörün pozitif cerrahi sınır olduğu bulundu(33). Bununla beraber, Swenson(34) sadece pozitif lenf bezi metastazı ve negatif östrojen reseptör varlığının MKC sonrası yerel yineleme riskini artırdığını iddia etti.

Pozitif lenf bezi varlığının yerel yineleme riskini 3 kez daha fazla artırdığını ve yerel yineleme olan hastaların yarısında ise uzak metastaz geliştiği bildirilmektedir(35). Yerel yinelemedeki bu göreceli artışı azaltmak amacıyla tedaviye kemoterapinin eklenmesi önerilmektedir(36,37). NSABP B-06 çalışmasında MKC uygulanan lenf bezi negatif hastalara kemoterapi eklenmesinin yerel yinelemeyi azalttığı gösterilmiştir(38). Mirza(35) ise erken evredeki hastalarda bile MKC sonrası kemoterapi verilmesinin yerel yinelemeyi % 80 oranında azalttığını bildirdi. NSABP B-14 çalışmasında da östrojen reseptörü pozitif olan hastalarda sağaltım protokolüne tamoksifen ilavesinin de yerel yinelemeyi azalttığı gösterilmiştir(37). Çalışmamızda böyle bir karşılaştırma yapmamakla birlikte, T1 dışındaki hastalara kemoterapi ve östrojen reseptörü pozitif olan hastalara da tamoksifen verildi.

Cerrahi sınır pozitifliğinin de yerel yineleme oranını artırdığını

bildiren birçok çalışma vardır(39-42). Klinik protokolü olarak "frozen" incelemenin sınır ihlalini saptamada yeteri kadar güvenli olmadığını düşünmekteyiz. Bu nedenle kliniğimizde, patoloji inceleme sonrası cerrahi sınırı pozitif gelen hastalarda MRM uygulanmaktadır.

Kemperman(43) yerel yinelemesi olan hastada hastalığa bağlı sağkalım oranının da azaldığını göstermiştir. Her ne kadar MKC sonrası MRM yapılarak yeterli sağkalım oranı sağlandığı iddia edilse de, bazı yazarlar, MRM sonrası gelişen yineleme gibi, MKC sonrası gelişen yinelemenin de kötü prognozun bir belirtisi olduğunu söylemektedirler(44,45).

Meme kanserlerinin ancak %5 kadarının genetik predispozisyonu olduğu bildirilmektedir(46) Ailesel öyküsü veya özgeçmiş olarak (doğum yapmamış, emzirmemiş gibi) yüksek riskli kadınların MKC'ye uygun olup olmadığı tartışma konusudur. Cenevre Meme Kanseri Kayıt Sistemi (Geneva Familial Breast Cancer Registry) tarafından yapılan bir çalışmada erken dönem meme kanserli hastalarda ailesel öyküsü olanlar (58 hasta) ile ailesel öyküsü olmayanlar (575 hasta) arasında 5 yıllık sağkalım açısından fark saptanmamıştır(47). Ancak bir başka çalışmada herediter meme kanserli hastalarda MKC sonrası yerel yineleme oranları sporadik olgulara göre daha fazla bulunmuştur(48). BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları olan meme kanserli kadınların (131 hasta) herediter yatkınlığı olmayanlar (261 hasta) ile karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise MKC sonrası yerel yineleme açısından benzer olduğu görülmüş, bu benzerliğin de ailesel öyküsü olan hastaların meme kanserlerinin radyoterapiye daha duyarlı olabileceği hipotezine dayandırılmıştır. Bu çalışma sonucu yazarlar ailesel öyküsü

olan meme kanserli kadınlara MKC'yi önerebilecekleri sonucuna varmışlardır(49). Çalışmamızda ise ailesel öyküsü olan hasta bulunmamakla birlikte, kliniğimizde protokolümüz gereği ailesel veya özgeçmiş olarak yüksek riskli hastalara MRM önermekteyiz.

Sonuç olarak, sınırlı hasta sayının bulunduğu bu çalışmamızda, erken evre lenf bezi tutulumu olmayan hastalarda MKC, MRM'ye benzer sağkalım oranı sağlamakta ve hasta memnuniyeti ile uygun olgularda tercih edilen bir cerrahi tedavi yöntemi olduğu kanısındayız.

Summary:

Effect of breast preserving surgery in the treatment of early breast cancer (retrospective analysis)

Purpose: Breast conserving surgery has become more popular in early stage breast cancer patients in the last 10 years. We studied the long term effectiveness of breast conserving surgery in patients who lack axillary lymph node metastasis.

Materials and Methods: From 1995 to 2003, 42 patients who underwent surgery due to infiltrative ductal carcinoma without lymph node metastasis were included in the study. 25 (59.5%) of these patients were treated with modified radical mastectomy (MRM), while 17 (40.5%) were subjected to breast conserving (BC) surgery. All patients with BC surgery received radiotherapy and all patients with T2 and T3 tumors received anthracycline based adjuvant chemotherapy. Based on their estrogen receptor status, they were also given tamoxifen. Patients had follow-ups every three months in the first year of post-operation and every six months thereafter.

Results: Both groups of patients had periodic follow-ups over the course of the study (6 - 1005 months). Both groups were similar in terms of age, tumor localization, menopausal status and number of dissected lymph nodes. One (5.8%) of the patients in BC group had local recurrence and was treated with mastectomy. Another patient had lung and liver metastases in the 80th month. In the MRM group 4 (16%) patients had contra-lateral breast cancer between 6 and 24 months, postoperatively. None of the patients died in the both groups.

Conclusion: In early stage of breast cancer, BC surgery was found to be as safe as MRM in terms of its post-operative disease-free nature and its total survival rate.

Key Words: Breast conserving surgery, breast cancer, modified radical mastectomy

KAYNAKLAR

- Ewert Z, Duffy S. Incidence of female breast cancer in relation to prevalence of risk factors in Denmark. *Int J Cancer*, 1994; 56:783-7.
- Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: over-view of Swedish randomized trials. *Lancet*, 1993; 341:973-6.
- Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg*, 1907;46:1-19.
- Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1985;312:665-673.
- Fisher B. Lumpectomy versus quadreanectomy for breast conservation: a critical appraisal. *Eur J Cancer*, 1995;31A:1567-1569.
- Saccini A, Luini A, Tana S, et al. Quantitative and qualitative cosmetic evaluation after conservative treatment for breast cancer. *Eur J Cancer*, 1991;27:1395-1400.
- Yilmazer N, Aydiner A, Özkan S, ve ark. Total mastektomi ve meme koruyucu tedavide beden imajı ve benlik saygısının karşılaştırılması. *Türk Onkoloji Dergisi*, 1993;8:1449-1453.
- Liljegren G, Holmberg L, Westman G and Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. The cosmetic outcome in early breast cancer treated with sector resection with or without radiotherapy. *Eur J Cancer*, 1993;29A:2083-2089.
- Moro G, Ciambellotti E. Evaluation of the esthetic results of conservative treatment of breast cancer. *Tumori*, 1993;79:258-261.
- Amichetti M, Busana L, Caffo O. Long-term cosmetic outcome and toxicity in patients treated with quadreanectomy and radiation therapy for early-stage breast cancer. *Oncology*, 1995;52:177-181.
- Kenny P, King LM, Shiell A, et al. Early stage breast cancer: cost and quality of life one year after treatment by mastectomy or conservative surgery and radiation therapy. *Breast*, 2000;9:37-44.
- Harris JR, Hellman S. The Results of Primary Radiation Therapy for Early Breast Cancer at the Joint Center for Radiation Therapy. Philadelphia: JB Lippincott, 1983.
- Montague ED. Conservation surgery and radiation therapy in the treatment of operable breast cancer. *Cancer*, 1984; 53: 700-4.
- Danoff BF, Pajak TF, Solin LJ, et al. Excisional biopsy, axillary node dissection and definitive radiotherapy for stages I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985; 11: 479-83.
- Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, et al. The national cancer data base 10-year report on the results of a large nonrandomized comparison of breast preservation and modified radical mastectomy. *Cancer*, 1998;83:2649-58.
- Winchester DJ, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on the results of a large nonrandomized comparison of breast preservation and modified radical mastectomy. *Cancer*, 1997;80:162-7.
- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1995;333:1456-61.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*, 2002;347:1233-41.
- Dolan JT, Granchi TS. Low rate of breast conservation surgery in large urban hospital serving the medical indigent. *Am J Surg*, 1998;176:520-524.
- Lazovich D, Solomon CC, Thomas DB, et al. Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer*, 1999;86:628-637.
- Albain KS, Green SR, Lichter AS, et al. Influence of patient characteristics, socioeconomic factors, geography, and systemic risk on the use of breast-sparing treatment in women enrolled in adjuvant breast cancer studies: an analysis of two intergroup trials. *J Clin Oncol*, 1996;14:3009-3017.
- Desch CE, Penberthy LT, Hillner BE, et al. A sociodemographic and economic comparison of breast reconstruction, mastectomy, and conservative surgery. *Surgery*, 1999;125:441-447.
- Gilligan MA, Kneusel RT, Hoffmann RG, et al. Persistent differences in sociodemographic determinants of breast conserving treatment despite overall increased adoption. *Med Care*, 2002;40:181-189.
- Hiotis K, Wei Y, Sposto R, et al. Predictors of breast conservation therapy: size is not all the matters. *Cancer*, 2005;103:892-9.
- Vlastos G, Mirza NQ, Meric F, et al. Breast conservation therapy as a treatment option for elderly. The M.D. Anderson experience. *Cancer*, 2001;92:1092-1100.
- Mandelblatt JS, Hadley J, Kerner JF, et al. Patterns of breast carcinoma treatment in older women: patient preference and clinical and physical influences. *Cancer*, 2000;89:561-573.
- Madan AK, Aliabadi-Wahle S, Beech DJ. Age bias: a cause of underutilization of breast conservation treatment. *J Cancer Educ* 2001;16:29-32.
- Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol*, 1989; 14: 177-84.
- Veronesi U, Luini A, Galimberti V, et al. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg*, 1994; 18: 70-5.
- Fisher B, Redmond C. Lumpectomy for breast cancer: an update of the NSABP experience. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992; 11: 7-13.
- Straus K, Lichter A, Lippman M, et al. Results of the National Cancer Institute early breast cancer trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 27-32.
- Huston TL, Simmons RM. Locally recurrent breast cancer after conservation therapy. *Am J Surg*, 2005;189:229-35.
- Yıldırım E, Gülben K, Berberoğlu U, ve ark. Meme koruyucu tedavi uygulanan olgularda prognostik etkenlerin analizi. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 1999;15(5):282-290.
- Swenson KK, Decher L, Haselow R, et al. Prognostic factors after conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer. *Am J Clin Oncol*, 1998; 21: 111-6.
- Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Annals of Surgical Oncology*, 2002;9:256-265.
- Fisher B, Redmond C, Dimitrov NV, et al. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment

- of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. *N Engl J Med*, 1989; 320: 473-8.
37. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med*, 1989; 320: 479-84.
 38. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1989; 320: 822-8.
 39. Borger JH. The impact of surgical and pathological findings on radiotherapy of early breast cancer. *Radiother Oncol*, 1991; 22: 230-6.
 40. DiBiase S, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer*, 1998; 82: 2212-20.
 41. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long term results of breast conservation. *Cancer*, 1995; 76: 259-67.
 42. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer*, 1994; 74: 1746-51.
 43. Kemperman H, Borger J, Hart A, et al. Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence. *Eur J Cancer*, 1995; 31A: 690-8.
 44. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992; 11: 15-8.
 45. Whelan T, Clark R, Roberts R, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence post lumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30: 11-6.
 46. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, et al. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer*, 1996;77:2318-24.
 47. Verkooijen HM, Chappuis PO, Rapiti E, et al. Impact of familial risk factors on management and survival of early-onset breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*, 2006;94:231-8.
 48. Seynaeve C, Verhoog LC, van de Bosch LM, et al. Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*, 2004;40:1150-8.
 49. Kirova YM, Stoppa_Lyonnet D, Savignoni A, et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer*, 2005;41:2301-11