

İleri yaş meme kanserinde cerrahi tedavi yaklaşımı; Standart dışı tedavi uygulamaları için kanıtlar ne kadar güçlüdür?

Surgical treatment of breast cancer in elderly; is current evidence strong enough to implement less aggressive treatment modalities?

Bahadır M Güllüoğlu*

İleri yaşlardaki kadınlarda meme kanseri görülme hızı daha fazladır. Ancak yaşlı hastalar meme kanseri tedavisi konusunda yapılan çalışmalarda yeterince temsil edilmemektedirler. Bu nedenle yaşlı hastalarda tedavi uygulamaları için kabul görmüş özgün bir kılavuz mevcut değildir. Gerek bu yaştaki hastalarda görülen kanserin klinik ve biyolojik özellikleri, gerekse kişinin azalmış fizyolojik kapasitesi bu yaş grubundaki hastalara yaklaşımı değiştirebilmektedir. Günümüzde önemli oranda ileri yaştaki meme kanseri hastasına standart tedavilerin uygulanmadığı rapor edilmektedir. Bu yaş grubundaki meme kanserinin biyolojik olarak daha az agresif olması, sıklıkla ek hastalıkların bulunması ve hastaların nöral, kardiyovasküler ve solunumsal fizyolojik kapasitelerinin azalmış olması bu yaklaşımı destekleyen unsurlar arasındadır. Çeşitli çalışmalarda ileri yaştaki hastalarda medeki tümörü çıkarmaksızın primer hormonoterapi olaral tamoksifen verilmesi, meme koruyucu cerrahi sonrası memeye adjuvan radyoterapi verilmemesi ve klinik olarak şüpheli bölgesel lenf nodu tutulum bulgusu olmayanlarda aksillaya herhangi bir girişim yapılmaması sorgulanmıştır. Bu derlemede bugüne kadarki kanıt seviyesi yüksek çalışmalardan elde edilen sonuçlar ışığında yaşlı hastalarda meme kanseri cerrahisinde standart tedavi yaklaşımlarından uzaklaşmanın ne kadar rasyonel bir tutum olabileceği ortaya konmaya çalışılmıştır. Sonuç olarak, fizyolojik rezervleri yeterli olan yaşlı meme kanseri hastalarında standart dışı tedavileri uygulamadan önce geniş örneklemli ve uzun takipli çalışmaların sonucunu beklemek gerekmektedir. Öte yandan yaşam beklentisi kısa, fragil hastalarda ise daha az agresif tedavi yöntemlerinin uygulanması kabul görmektedir.

Anahtar kelimeler: meme kanseri, cerrahi, primer hormonoterapi, ileri yaş

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

Dr. Bahadır M Güllüoğlu
E-posta:
bmgulluoglu@marmara.edu.tr

Makale Geliş Tarihi: 22.05.2009
Makale Kabul Tarihi: 03.06. 2009

Meme kanseri görülme hızı ileri yaşlarda daha fazladır. Bu nedenle yaşlı nüfusu artmış ülkelerde meme kanseri öncelikli sağlık problemleri arasındadır (1). Ancak yaşlı hastalar meme kanseri tedavisi konusunda yapılan çalışmalara çok az oranda dahil edilmişlerdir. Bu yaş grubundaki meme kanserinin daha az agresif olduğu (daha fazla hormon ekspresyonu göstermeleri, daha az oranda grad 3 tümör içermeleri, daha az oranda proliferasyon belirteçlerine sahip olmaları vb) ortaya konmuştur (2-5). Öte yandan ileri yaştaki kadınlarda ek hastalıkların daha fazla görülmesi ile hastaların fiziksel ve fonksiyonel kapasitelerinin azalmış olması hastalığa ve tedaviye bağlı morbiditeyi artırmaktadır (6-9). Bu nedenlerden ötürü ileri yaş grubunda daha az agresif cerrahi tedavi yöntemlerinin uygulanabilirliği sorgulanmaktadır.

Memeye hiç cerrahi girişim (lumpektomi veya mastektomi) yapılmaksızın sadece primer hormonoterapi (HT) verilerek tedavi olanaklı mıdır?

Fragil ve düşkün ileri yaştaki meme kanseri olgularında yapılabilecek cerrahi bir girişimin getireceği morbidite ve mortalite yükünü ortadan kaldırmak için sadece tamoksifen (TMK; primer HT) ile hastaların tedavi edilmesi geçtiğimiz 20 yıl boyunca sorgulanmıştır. Bu çalışmalarla meme tümöründe hormon reseptör ekspresyonu olan (ER pozitif) ancak cerrahiye uygun olmayan ileri yaş hasta grubunda TMK'nın tek tedavi yöntemi olarak tercih edilebileceği gösterilmiştir (10-14). Ancak primer TMK ile cerrahi tedaviyi karşılaştıran çalışmalarda sadece TMK verilmesi sonrası anlamlı olarak daha fazla bölgesel yineleme olduğu ve dolayısı ile sonradan cerrahi girişimlere sıkça ihtiyaç duyulduğu göste-

rilmiştir (10,11). Ancak tüm bu çalışmaların meta-analizinde her iki tedavi şekli arasında sağkalım açısından bir fark olmadığı saptanmıştır (15). Öte yandan meta-analize dahil edilen çalışmaların homojen bir metodolojiye sahip olmadığı görülmüştür. Bir kısım çalışmada hastalar cerrahi tedaviye ek olarak adjuvan TMK alırken diğer çalışmalarda cerrahi kolundaki hastalara adjuvan tedavinin verilmediği saptanmıştır (15). Ancak yine de prospektif randomize çalışmalarda cerrahi tedavinin sadece primer TMKye göre bölgesel kontrolü anlamlı olarak daha iyi sağladığı gösterilmiştir (10,11,15). Genel sağkalım açısından ise her iki tedavi kolu arasında şu ana kadar bir fark gösterilememiştir (10-15).

Bütün bu veriler ışığında, fiziksel olarak yeterli ve cerrahi tedavi için uygun olan ileri yaştaki meme kanseri hastalarına standart cerrahi tedavinin uygulanması önerilmektedir. Ancak günümüzde aromataz inhibitörlerinin etkinliğinin TMKye göre daha fazla olduğu göz önüne alındığında primer HT olarak TMK yerine aromataz inhibitörü kullanılmasının bu hastalarda daha iyi bölgesel kontrol sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu hipotezi halen sürmekte olan bir başka prospektif randomize çalışma sorgulamaktadır. ES-TEEM çalışmasında 75 yaş ve üstü operabl tümörü olan ER pozitif hastalar iki tedavi koluna randomize olmuşlardır. Birinci gruptaki hastalara standart cerrahi tedavi uygulanmakta ve ardı sıra adjuvan HT olarak anastrozol verilmektedir. Diğer tedavi kolunda ise cerrahi rezeksiyon yapılmaksızın sadece primer HT olarak anastrozol tedavisi uygulanmaktadır (16). Bu çalışmanın sonuçları ile primer HTnin ileri yaştaki meme kanseri hastalarındaki rolü biraz daha açıklığa kavuşmuş olacaktır.

Meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası memeye radyoterapi (RT) verilmeyebilir mi?

MKC için uygun olan meme kanserinde lumpektomi + RT uygulanması mastektomiye göre (meme kanserine özgün sağkalım açısından) dezavantaj yaratmamaktadır (17,18). Hatta ileri yaş grubunda MKCnin mastektomiye göre daha iyi yaşam kalitesi sağladığı gösterilmiştir (19). Ancak bütün bu çalışmalarda memeye standart adjuvan tedavi olarak RT verilmiştir. Retrospektif serilerin meta-analizinde 70 yaş ve üstü hastalarda RTnin MKC sonrası verilmesinin verilmemesine göre 5 yıllık bölgesel kontrol açısından mutlak %11'lik bir avantaj sağladığı hesaplanmıştır (20). Ancak bu analizde yer alan tüm çalışmaların

retrospektif olduğu göz önüne alınmalıdır. Öte yandan Martelli ve ark. (21) yaptıkları tek kollu prospektif çalışmalarında 70 yaş ve üstü, 3 cm ve altında tek tümöre sahip, klinik olarak N0 hastalara MKC uygulamışlardır. Çalışmacılar lumpektomi sonrasında cerrahi sınırları negatif olan hastalara hem memeye adjuvan RT vermemişler, hem de herhangi bir aksiller girişim yapmamışlardır. Bu hastalara sadece adjuvan TMK vermişlerdir. 15 yıllık ortanca takip sonucunda hastaların sadece %8'inde aynı memede yerel yineleme saptandığı rapor edilmiştir. Başka bir prospektif randomize karşılaştırmalı çalışmanın alt grup analizinde 60 yaş ve üstü, 1 cm ve altı tümöre sahip, hormon reseptör ekspresyonu pozitif olan hastalarda MKC sonrası RT uygulanmayan ve uygulanan hastalarda (ortanca takip süresi 5.6 yıl) bölgesel yineleme oranları sırası ile %1.2 ve %0 olarak saptanmıştır (22). Öte yandan bugüne kadar örneklemi ileri yaş hastaların oluşturduğu sadece bir prospektif randomize çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır (23). Ancak bu çalışmada da örneklem hesabında genel sağkalım farkı birincil amaç olarak kullanılmamıştır (tip II hata). Bu yegane çalışmada, Hughes ve ark. (23) çalışmalarında 70 yaş ve üstü, 2 cm ve altı tümörü olan hastalara MKC uygulamışlardır. Lumpektomi sonrasında cerrahi sınırları negatif ve tümöründe hormon ekspresyonu pozitif olan hastaları memeye adjuvan RT verilecek ve verilmeyecek şeklinde iki tedavi koluna randomize etmişlerdir. Tüm hastalar 5 yıl süre ile TMK almışlardır. Ortanca 5 yıl takip sonucunda RT alan ve almayan hastalarda bölgesel yineleme oranları sırası ile %1 ve %4 olarak, 5 yıllık genel sağkalım oranları ise birbirlerine benzer (sırası ile %87 ve %86) saptanmıştır. Bu üç prospektif çalışmada da adjuvan RTsiz sadece MKC yapılan hastalarda saptanan yerel yineleme oranlarının (%1,2-%8) tüm yaş gruplarını içeren MKC + RTnin mastektomi ile karşılaştırıldığı geniş örneklemli çalışmalarda elde edilen MKC + RT sonrasında saptanan bölgesel yineleme oranları ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu görülmektedir (17,18).

Bütün bu veriler göz önüne alındığında (II. seviye kanıt) 70 yaş ve üstü hastalarda eğer 2 cm ve altı tek tümör var ise, çıkarılan spesimenin cerrahi sınırları temiz ve hormon ekspresyonu pozitif ise MKC sonrası memeye adjuvan RT verilmeyebileceği söylenebilmektedir (B düzeyi tavsiye). Ancak bu konuda nihai kararı vermeden önce PRIME II çalışmasının sonuçlarını da

beklemenin doğru bir yaklaşım olacağı bildirilmektedir. Bu çalışmada 65 yaş ve üstü, 3 cm ve altı tümöre sahip meme kanserli kadınlara MKC ile aynı seansta SLN biyopsisi uygulanmaktadır. Cerrahi sınırları ile SLNsi negatif olup hormon reseptör ekspresyonu pozitif olan hastalar MKC sonrası adjuvan RT alacak ve almayacak şekilde iki tedavi koluna randomize edilmektedirler. Her iki koldaki hastaların tümünün adjuvan TMK alması planlanmıştır. Kasım 2009 tarihinde hasta alınımının tamamlanması planlanan çalışmada toplam 1300 hastanın randomize edilmesi hedeflenmektedir (24). Bu çalışmanın ilk fazı olan PRIME I' de her iki tedavi kolu yaşam kalitesi ve maliyet-etkinlik açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada RT verilen ve verilmeyen iki tedavi kolu arasında genel yaşam kalitesi parametreleri açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca 15 aylık takip sonrasında RT verilmesinin maliyet-etkin bir yöntem olmadığı ortaya konmuştur (25). Bu çalışmanın verilerine göre bu yaş grubunda MKC sonrası adjuvan RT verilmesinin maliyet-etkin olabilmesi için her iki tedavi kolu arasında, RT verilmesinin lehine, %5'lik mutlak yineleme farkının olması gerektiği öne sürülmektedir. Bunun için de 15 aydan daha uzun bir takip süresine ihtiyaç olduğunun altı çizilmektedir. Bu konuda da sağlıklı çıkarıma varabilmek için PRIME II çalışmasının sonuçlarının açıklanmasını beklemenin gerektiği ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak, MKC sonrası memeye adjuvan RT verilip verilmemesi kararının konu hakkındaki kanıt seviyesi yüksek çalışmalardan elde edilen mutlak yarar oranlarına, hastada var olan ek hastalıkların niteliğine, niceliğine ve şiddetine, hastadaki doğal yaşam beklentisine ve son olarak da bilgilendirme sonrası hastanın isteğine göre verilmesi en doğru yaklaşım olacaktır.

Aksiller girişimin (sentinel lenf nodu biyopsisi veya standart aksiller diseksiyon) gerekli olmadığı durumlar var mıdır?

Klinik olarak aksillada belirgin ya da şüpheli metastaz bulgusu olan hastalarda önerilen standart tedavi ileri yaş grubunda da seviye I-II aksilla diseksiyonudur. Öte yandan aksillasında böyle bir bulgu olmayan ileri yaş erken evre meme kanserinde nasıl bir yaklaşım sergilenmesi konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi uygulamaya girdiğinden bu yana kN0 olan yaşlı hastalarda da her yaş grubunda olduğu gibi bu yöntem ile

aksiller durumunun değerlendirilmesi önemindedir. Ancak yine de ileri yaş grubunda SLN biyopsisi de dahil olmak üzere hiç bir aksiller girişimin gerekmediği bir alt grubu tarif edebilmek için çabalar sürmektedir. Özellikle her durumda adjuvan sistemik tedavisine zaten karar verilmiş hastalarda (Npoz olsalar da HT verilecekler) herhangi bir aksiller evrelemenin veya tedavinin gerekli olup olmayacağını sorgulayan prospektif randomize çalışmaların sonuçları yakın zamanda açıklanmıştır. Bunlardan ilki olan Martelli ve ark.nın (26) çalışmasında 65 yaş ve üstü olup, 2 cm ve altı tümöre sahip, klinik olarak aksillası negatif olan hastalar iki tedavi koluna randomize edilmişlerdir. Birinci kolda yer alan hastalara hiçbir aksiller girişim yapılmazken ikinci koldakilere seviye I-II aksilla diseksiyonu yapılmıştır. Tüm hastalara MKC yapılmış, cerrahi sonrasında memeye adjuvan RT ve 5 yıl süre ile TMK tedavisi verilmiştir. Aksiller diseksiyon yapılan hastaların %23'ünde aksiller spesimenlerinin patolojik incelemesinde en az bir adet metastatik lenf nodu saptanmıştır. Öte yandan ortanca 60 aylık takip sonunda aksiller girişim yapılmayan hastaların sadece %1.8'inde sonradan patolojik aksiller lenf nodu tutulumu (aksiller yineleme) ortaya çıkmıştır. Meme kanserine bağlı mortalite açısından iki grup arasında bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada gerekli istatistiksel kuvveti sağlayabilecek hasta sayısına ulaşılamamış olması (tip II hata) ve yine her iki tedavi kolundaki tüm hastaların memeye dolayısı ile aksillanın 1. seviyesine tanjansiyel olarak RT almış olması çalış-

manın sonuçlarını tartışmalı hale getirmektedir. Bu grubun yaptığı tek kollu prospektif çalışmada ise 70 yaş ve üstü hastalara MKC (aksiller diseksiyon yapılmaksızın) sonrası memeye adjuvan RT verilmemiş ve ortanca 15 yıllık takip içerisinde %4.2 hastada aksiller yineleme görüldüğü rapor edilmiştir (21). Bu çalışmada karşılaştırma yapılabilecek aksilla diseksiyon yapılan bir tedavi kolunun olmaması sağkalım ve yineleme açısından klinik N0 hastalarda aksillaya girişim yapılmamasının ne gibi bir avantaj ya da dezavantaj oluşturduğu konusunda yorum yapılabilmesini engellemektedir. Bir diğer çalışma olan Uluslar arası Meme Kanseri Çalışma Grubu (IBCSG)'nun 10-93 no'lu prospektif randomize kontrollü çalışmasında 60 yaş ve üstü, T1-3 tümörü olan klinik N0 hastalar iki tedavi koluna randomize edilmişlerdir. Bir kola seviye I-II aksilla diseksiyonu yapılırken diğer kola ise hiç diseksiyon yapılmamıştır. Hastalara meme cerrahisi olarak ya mastektomi yapılmıştır ya da MKC + memeye adjuvan RT uygulanmıştır. Yine her iki koldaki tüm hastalara TMK verilmiştir. Bu çalışmada hem 5 yıllık hastalısız (AD yapılan ve yapılmayanlarda sırası ile %67 ve %66) hem de 5 yıllık genel sağkalım (sırası ile %75 ve %73) oranları açısından her iki tedavi grubu arasında fark olmadığı saptanmıştır. Aksiller yineleme oranları ise AD yapılan grupta %1 iken, yapılmayan grupta %3 olarak rapor edilmiştir (27).

Kısıtlı kanıt varlığında özellikle 70 yaş üzerindeki klinik N0 erken evre meme kanseri olan hastalarda postoperatif adjuvan teda-

vi seçimini etkilemeyecekse standart aksiller diseksiyonun yapılmaması önerilebilmektedir (B düzeyi tavsiye). Ancak düşük morbidite oranları göz önüne alındığında klinik olarak N0 olan hastalarda aksiller evreleme için SLN biyopsisinin ileri yaş grubunda da geçerli bir yöntem olduğu göz önünde tutulmalıdır (28). Bu grup hastada hastanın yaşı, tümörün çapı ve tümörün palpabilitesi kriterlerini kullanarak oluşturulan aksiller SLN negatifliğini tahmin ettirebilecek bir risk stratifikasyon modelinde en düşük risk grubunda dahi %5 hastanın SLNsinin pozitif olduğu gösterilmiştir (29). Verilecek adjuvan sistemik tedaviyi belirleyeceği düşünülen her durumda hastanın yaşı ne olursa olsun en azından SLN biyopsisi ile aksillanın evrelendirilmesinin önemi vurgulanmaktadır (30).

Sonuç olarak yaşı ne olursa olsun fiziksel kapasiteleri yeterli olan tüm erken evre meme kanseri hastalarında cerrahi tedavi birinci seçenek olmalıdır. Eğer cerrahi tedavi seçeneği MKC olarak belirlendi ise ardı sıra memeye adjuvan RT verilmesi de daha genç yaşta hastalarda olduğu gibi standart yaklaşım olarak benimsenmelidir. Klinik olarak aksiller tutulum olasılığı düşük olan (kN0) hastalarda SLN biyopsisi yapılması, SLNpoz ya da kNpoz olan hastalarda ise standart aksiller diseksiyon yapılması önerilmektedir. Ancak özellikle genel durum itibari ile fiziki rezervi düşük, hastalısız yaşam beklentisi kısa olan ileri yaş meme kanseri olgularında yukarıda ayrıntılı olarak bahsi geçen tedavi modifikasyonlarının uygulanabileceği belirtilmektedir.

SUMMARY

Surgical treatment of breast cancer in elderly; is current evidence strong enough to implement less aggressive treatment modalities?

Breast cancer incidence is increased in elderly women. Since these patients were mostly excluded in prospective randomized studies, no firm recommendations currently exist for the management of breast cancer in elderly. It is highly probable that older women have one or more significant co-morbid diseases and moreover, their functional capacity is independently reduced. Also, previous studies provided that biological features of breast cancer are favourable in older women. Observational reports showed that older women with breast cancer are currently undertreated when compared to

their younger counterparts. In previous studies targeting exclusively elderly breast cancer patients, primary hormone therapy without further excision of operable tumors, breast conserving surgery without adjuvant radiotherapy to whole breast and, as well as omission of axillary surgery in clinically node negative patients were questioned, separately. In this comprehensive review, all available evidences regarding surgical treatment of breast cancer in elderly are provided in order to assess the rationality of these treatment diversions. As a conclusion, before implementing these less aggressive treatment modalities in physiologically fit elderly, results of studies with high power and longer follow-up should be awaited. Therefore, omission of standart treatment modalities should be regarded only for frail elderly with decreased life expectancy.

Key Words: breast cancer, surgery, primary hormone therapy, elderly

KATKIDA BULUNANLAR

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:
Bahadır Güllüoğlu

Verilerin elde edilmesi:

Bahadır Güllüoğlu

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Bahadır Güllüoğlu

Yazının kaleme alınması:

Bahadır Güllüoğlu

İstatistiksel değerlendirme:

Bahadır Güllüoğlu

KAYNAKLAR

1. Louwman WJ, Vulto JCM, Verhoeven RHA, Nieuwenhuijzen GAP, Coebergh JWW, Voogd AC. Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *Eur J Cancer* 2007;43:2242-2252.
2. Molino A, Giovannini M, Auriemma A, Fiorio E, Mercanti A, Mandara M, Caldara A, Micciolo R, Pavarana M, Cetto GL. Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management of elderly women with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;59:226-233.
3. Diab SG, Elledge RM, Clarke GM. Tumour characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:550-556.
4. Caywood J, Gray RJ, Hentz J, Pockaj BA. Older age independently predicts a lower risk of sentinel node metastasis in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:1061-1065.
5. Schaefer G, Rosen PP, Lesser ML, Kine DW, Beatie EJ. Breast carcinoma in elderly women: pathology, prognosis and survival. *Pathol Ann* 1984;19:195-218.
6. Wyld L, Reed M. The role of surgery in the management of older women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;43:2253-2263.
7. MacDonald BK, Cockerell OC, Sanders WAS, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community based study in the UK. *Brain* 2000;123:665-676.
8. Lindberg A, Eriksson B, Larsson L-G, Ronmark E, Sandstrom T, Lundback B. Seven year cumulative incidence of COPD in an age stratified general population sample. *Chest* 2006;129:879-885.
9. Satarino WA, Ragland DR. The effect of co-morbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 1994;120:104-110.
10. Fennessey M, Bates T, McRae K, Riley D, Houghton J, Baum M. Randomised trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen-alone in women over age 70 with operable breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:699-704.
11. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Maiorino L, Farris A, Scanni A, Sasso F; Italian Cooperative Group GRETA. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003;14:414-420.
12. Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R, Van Geel A, Rutgers E, Berner J, de Keizer G, Wildiers J, Nagadowska M, Legrand C, Therasse P; EORTC. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomized clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer* 2003;39:309-316.
13. Kenny FS, Robertson JFR, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Long term follow-up of elderly patients randomized to primary tamoxifen or wedge mastectomy as initial therapy for operable breast cancer. *Breast* 1998;7:335-339.
14. Gazet JC, Ford HT, Coombs RC, Bland JM, Sutcliffe R, Quilliam J, Lowndes S. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:207-214.
15. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No. CD004272. DOI:10.1002/14651858.CD004272.pub2.
16. <http://www.thelancet.com/protocol-reviews/07PRT-4338> adresinden 22 Mayıs 2009 tarihinde erişilmiştir.
17. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Eng J Med* 2002;347:1233-1241.
18. Blichert-Toft M, Nielsen M, Durning M, Moller S, Rank F, Overgaard M, Mouridsen HT. Long-term results of breast conserving surgery vs mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47:672-681.
19. DeHaes JCJM, Curran D, Aaronson NK, Fentiman IS. Quality of life in breast cancer patients aged over 70 years, participating in the EORTC 10850 randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 2003;39:945-951.
20. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
21. Martelli G, Miceli G, Costa A, Coradini D, Zurrada S, Pironalli D, Vetrilla G, Greco M. Elderly breast cancer patients treated by conservative surgery alone plus adjuvant tamoxifen: fifteen-year results of a prospective study. *Cancer* 2008;112:481-488.
22. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, Weir LM, Olivetto IA. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Eng J Med* 2004;351:963-970.
23. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, Wheeler J, Champion LA, Smith TJ, Smith BL, Shapiro C, Muss HB, Winer E, Hudis C, Wood W, Sugarbaker D, Henderson IC, Norton L. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women over 70 years of age or older with early breast cancer. *N Eng J Med* 2004;351:971-977.
24. <http://homepages.ed.ac.uk/prime/prime2.html> adresinden 22 Mayıs 2009 tarihinde erişilmiştir.
25. Prescott RJ, Kunkler IH, Williams LJ, King CC, Jack W, van der Pol M, Goh TT, Lindley R, Cairns J. A randomized controlled trial of postoperative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk older population. The PRIME trial. *Health Technol Assess* 2007;11:1-149, iii-iv.
26. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, Pilotti S, Oriana S, Zucali R, Daidona MG, De Palo G. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 2005;242:1-6.
27. International Breast Cancer Study Group, Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, Dent D, Campbell I, Bernhard J, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Gelber RD, Coates AS. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006;24:337-344.
28. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramanian VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-7720.
29. Chagpar AB, McMasters KM, Edwards MJ; North American Fareston Tamoxifen Adjuvant Trial. Can sentinel node biopsy be avoided in some elderly breast cancer patients? *Ann Surg* 2009;249:455-460.
30. McMahon LE, Gray RJ, Pockaj BA. Is breast cancer sentinel lymph node mapping valuable for patients in their seventies and beyond? *Am J Surg* 2005;190:366-370.